

**RASKAUDENAIKAISEN JA SYNNYTYKSEN JÄLKEISEN MASENNUKSEN
LÄÄKEHOITO – KIRJALLISUUSKATSAUS**

Leena Männikkö
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Helmikuu 2018

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

MÄNNIKÖ LEENA: RASKAUDENAIKAISEN JA SYNNYTYKSEN JÄLKEISEN MASENNUKSEN LÄÄKEHOITO – KIRJALLISUUSKATSAUS

Kirjallinen työ, 54 s.
Ohjaaja: Psykiatrian dosentti Merja Viikki

Helmikuu 2018

Avainsanat: depression, pregnancy, breast feeding, antidepressive agents

Raskaudenaikainen masennus on yleistä. Masennusoireilu haittaa toimintakykyä joka kahdeksannella naisella, masennustilan diagnostiset kriteerit täyttyvät noin viidellä prosentilla. Raskaudenaikaisen masennuksen vaikutukset ovat merkityksellisiä sekä tulevan äidin että kehittyvän sikiön ja syntyvän lapsen kannalta. Masennus voi muun muassa altistaa ennen aikaiselle syntymälle ja synnytyskomplikaatioille. Toisaalta raskaudenaikaisen masennuksen on todettu ennustavan jälkeläisen masennus- ja ahdistusoireilua lapsuus- ja nuoruusiässä sekä olevan yleinen riski lapsuusajan hyvinvoinnille. Raskaudenaikainen masennus myös ennakoii synnytyksen jälkeistä masennusta. Tästä kärsii WHO:n arvion mukaan jopa kuudesosa synnyttäneistä naisista. Synnytyksen jälkeinen masennus vaarantaa kiintymyssuhteen normaalia kehitystä ja vaikeuttaa lapsen tunteiden ja käyttäytymisen säätelyn oppimista johtaen heikkoon itsetuntoon. Näin riski psyykkisille häiriöille myöhemmin elämässä kasvaa.

Äidin ja lapsen hyvinvoinnin turvaamiseksi raskaudenaikaisen ja synnytyksen jälkeisen masennuksen hoidossa saatetaan tarvita masennuslääkkeitä. Tällöin SSRI-lääkkeet ovat ensisijainen vaihtoehto. Niihin liittyy kuitenkin joitakin kehittyvään sikiöön ja syntyvään vauvaan kohdistuvia riskejä.

Raskaudenaikainen SSRI-lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle ohimeneviä lopetusoireiden kaltaisia adaptaatiohäiriöitä. SSRI-lääkealtistus nostaa myös vastasyntyneen keuhkoverenpainetautin riskin kaksinkertaiseksi. SSRI-lääkkeille altistunutta vastasyntyntä täytyykin alkuun seurata erityisen tarkkaan. SSRI-lääkkeistä erikseen paroksetiinia ja mahdollisesti fluoksetiinia ei suositella lainkaan raskauden aikana käytettäväksi, sillä niihin on toistuvasti liitetty kohonnut synnynnäisten sydänvikojen riski. SSRI-lääkkeiden mahdolliset pitkäaikaivaikutukset lapsen ja nuoren kehitykseen eivät vielä ole selviä. Toistaiseksi näyttää siltä, että äidin masennus itsessään olisi suurempi riski lapsen sosioemotionaalisten ja kognitiivisten ongelmien kehittymiselle kuin masennuksen hoitoon käytetyt lääkkeet.

Synnytyksen jälkeisen masennuksen hoidossa paras SSRI-ryhmän lääkevaihtoehto on sertraliini. Vähiten suositeltuja ovat puolestaan fluoksetiini ja essitalopraami. Yleensä äidin masennuksen ehkäisy ja hoito imetyksen aikana on kuitenkin nähty tärkeämmäksi kuin lapsen mahdollisesti kohdistuvat lievät haitat.

Äidin hyvinvointi ennustaa lapsen hyvinvointia koko kehityskaaren ajan. Tämä on pidettävä mielessä sekä raskaudenaikaista että synnytyksen jälkeistä masennusta hoidettaessa.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 KATSAUKSEN TOTEUTUS	4
3 RASKAUDENAIKAISEN MASENNUKSEN LÄÄKEHOITO.....	6
3.1 ENNENAIKAINEN SYNTYMÄ JA KESKENMENO	7
3.1.1 <i>Masennuslääkealtistus ja ennenaikainen syntymä – tutkimukset, joissa yhteys on havaittu</i>	<i>7</i>
3.1.2 <i>Masennuslääkealtistus ja ennenaikaisuus – tutkimukset, joissa yhteyttä ei ole havaittu</i>	<i>9</i>
3.1.3 <i>Masennuslääkealtistus ja keskenmeno</i>	<i>9</i>
3.1.4 <i>Muita tutkimuslöydöksiä.....</i>	<i>10</i>
3.1.5 <i>Yhteenvetoa.....</i>	<i>11</i>
3.2 VASTASYNTYNEEN ADAPTAATIOSYNDROOMA	11
3.2.1 <i>Tutkimukset aiheesta.....</i>	<i>12</i>
3.2.2 <i>Yhteenvetoa.....</i>	<i>13</i>
3.3 VASTASYNTYNEEN KEUHKOVERENPAINETAUTI	13
3.3.1 <i>Tutkimukset aiheesta.....</i>	<i>14</i>
3.3.2 <i>Yhteenvetoa.....</i>	<i>15</i>
3.4 SYNNYNNÄISET SYDÄNVIAT JA MUUT EPÄMUODOSTUMAT	16
3.4.1 <i>Meta-analyysit</i>	<i>16</i>
3.4.2 <i>Alkuperäistutkimukset.....</i>	<i>18</i>
3.4.3 <i>Yhteenvetoa.....</i>	<i>20</i>
3.5 NEUROLOGINEN KEHITYS JA AUTISMIKIRJON HÄIRIÖT	21
3.5.1 <i>Autismikirjon häiriöt.....</i>	<i>21</i>
3.5.2 <i>Muut neurologisen kehityksen häiriöt</i>	<i>25</i>
3.5.3 <i>Yhteenvetoa.....</i>	<i>29</i>
3.6 MIRTATSAPIINI	30
3.7 BUPROPIONI	32
4 SYNNYTYKSEN JÄLKEISEN MASENNUKSEN LÄÄKEHOITO.....	33
4.1 MASENNUSLÄÄKKEET ÄIDILLE TEHOKKAITA, LAPSEEN KOHDISTUVISTA MAHDOLLISISTA HAITOISTA NÄYTTÖ RIITTÄMÄTÖNTÄ	33
4.2 YHTEENVETOA	36
5 POHDINTA	37
6 JOHTOPÄÄTÖKSET	43
LÄHTEET	44

1 JOHDANTO

Masennus on yleinen mielenterveydenhäiriö. WHO:n¹ arvion mukaan 350 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti kärsii masennuksesta, naiset yleisemmin kuin miehet. Masennus ei ole vain mielialan vaihtelua tai jokapäiväisen elämän haasteiden aikaansaamia emotionaalisia vasteita. Pitkään jatkuva keskivaikea tai vaikea masennus voi aiheuttaa suurta kärsimystä ja heikentää toimintakykyä töissä, koulussa ja perheessä. Pahimmillaan masennus voi johtaa itsemurhaan, joka on 15–29 -vuotiaiden keskuudessa toiseksi yleisin kuolinsyy ja yli 800 000 ihmistä tekee itsemurhan joka vuosi. Masennus on myös yksi merkittävimpiä syitä invalidisoitumiselle ja työkyvyttömyydelle. (1.) Suomessa vuonna 2011 joka kymmenes aikuinen kärsi jostakin masennushäiriöstä ja masennushäiriöiden esiintyvyys oli vuoteen 2000 verraten lisääntynyt. Naisilla esiintyvyys oli 12,2 %, miehillä 6,7 %. Erot johtuivat masennuksen suuremmasta ilmaantuvuudesta naisilla. (Markkula & Suvisaari 2017.)

Raskaus ei suojaa masennukselta eikä korosta sen esiintyvyyttä vaan raskaana olevilla naisilla masennusta esiintyy keskimäärin yhtä paljon kuin muilla samanikäisillä naisilla. Joka kahdeksannella naisella masennusoireilu häiritsee jollain tavalla toimintakykyä. Diagnostiset kriteerit täyttävää masennustilaa esiintyy keskimäärin viidellä prosentilla. (Gaynes ym. 2005.) Raskauden aikana masennuksen vaikutukset ovat kuitenkin hyvin merkityksellisiä. Tulevan äidin henkilökohtaisen kärsimyksen lisäksi hoitamaton raskaudenaikainen masennus lisää raskauden kulkuun, synnytykseen, sikiöön ja syntyvän lapsen hyvinvointiin liittyviä riskejä. (Riihimäki & Vuorilehto 2014.) Nämä riskit selittynevät osin äidin epäedullisilla elintavoilla: huonolla ruokailulla, uniongelmillä ja piittaamattomalla käytöksellä, kuten tupakan, alkoholin tai muiden päihteiden käytöllä (Beach ym. 2005). Suomalaistutkimuksessa huomattiinkin äidin raskaudenaikaisten masennusoireiden liittyvän koetun sosiaalisen tuen vähäisyyteen ja päihteiden käyttöön (Pajulo ym. 2001). Raskaudenaikaisen masennuksen on todettu myös olevan itsenäinen riskitekijä jälkeläisen nuoruusiän masennukselle (Pearson ym. 2013) ja vaarantavan lapsuusajan hyvinvointia (Luoma ym. 2001). Edellisiä on selitetty sillä, että raskaudenaikaiset masennusoireet häiritsevät synnytystä edeltävän kiintymyssuhteen syntyä, ja tällä on yhteys varhaiseen vuorovaikutukseen sekä synnytyksen jälkeisen kiintymyssuhteen turvallisuuteen (Benoit ym. 1997, Condon & Corkindale 1997, Siddiqui & Hägglöf 2000). Raskaudenaikainen masennus voi myös ennakoida synnytyksen jälkeistä masentuneisuutta (Riihimäki & Vuorilehto 2014).

Synnytyksen jälkeinen masennus on kohtalaisen yleistä ja alidiagnostoitua. WHO:n² mukaan se

¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>

² <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/handouts-depression/postnatal/en/>

koskee yhtä kuudesta synnyttäneestä naisesta. Synnytyksen jälkeinen herkistyminen, niin kutsuttu baby blues, on eri asia kuin varsinainen masennustila. Herkistymistä – itkuherkkyyttä, mielialan vaihtelua, ärtyneisyyttä, ruokahaluttomuutta tai unihäiriöitä – esiintyy jopa 80 %:lla synnyttäneistä naisista. Tätä pidetään normaalina sopeutumisena uuteen elämäntilanteeseen, mutta osalla äideistä siitä seuraa varsinainen masennus. (Perheentupa 2003.) Riskitekijöitä synnytyksen jälkeiselle masennukselle ovat huono sosiaalinen asema, anamnestinen psykiatrinen sairaus ja etenkin aiempi synnytyksen jälkeinen masennus joko naisella itsellään tai hänen äidillään (Webster ym. 2003). Käypä hoito -suosituksessa (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016) todetaan taustalla vaikuttavan myös erilaiset synnytykseen ja äitiyteen liittyvät psykososiaaliset ja hormonaaliset vaaratekijät. Perinteisten masennusoireiden lisäksi synnytyksen jälkeiseen masennukseen voi kuulua häkeltymistä, jatkuvaa itkeskelyä ilman syytä, vaikeuksia muodostaa tunnesidettä lapseen ja epäilyksiä omasta kyvykkyydestä pitää itsestään ja vauvastaan huolta. Ilman hoitoa synnytyksen jälkeinen masennus voi kestää kuukausia tai jopa vuosia vaikuttaen sekä äidin terveyteen että lapsen kokonaisvaltaiseen kehitykseen. (2.) On vaara turvattoman kiintymyssuhteen kehittymiselle (Teti ym. 1995), jolloin lapsen tunteiden ja käyttäytymisen säätelykyvyn kehittyminen vaikeutuu ja riski myöhemmille psyykkisille häiriöille kasvaa (Cummings & Davies 1994).

Sekä raskaudenaikainen että synnytyksen jälkeinen masennus ovat siis paitsi äidin elämänlaatua ja -iloa heikentäviä asioita, myös jälkeläisen normaalia kasvua ja kehitystä vaarantavia tekijöitä. Korhonen ja Luoma (2017) toteavat tuoreessa katsausartikkelissaan raskausaikana ja synnytyksen jälkeen ilmenevien masennusoireiden voivan vaikuttaa lapsen stressinsietokykyyn, oppimiseen sekä käytöksen ja tunne-elämän säätelyyn. Äidin masennusta tulisi pyrkiä aktiivisesti tunnistamaan ja hoitamaan.

Raskaudenaikaisen masennuksen hoitoon Käypä hoito -suositus kehottaa mahdollisuuksien mukaan suosimaan psykoterapeuttisia hoitomuotoja (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016). Kuitenkin psykoterapiaan hakeutumisen prosessi on edelleen hankala ja kärjistettynä useat naiset ehtivät jo synnyttää ennen kuin psykoterapian mahdollisuus avautuu. Ei-lääkkeelliset keinot tulee tietenkin maksimoida, mutta usein hoidossa tarvitaan myös masennuslääkitystä. Depression käypä hoito -suositus (2016) ei suosittele trisyklisten masennuslääkkeiden käyttöä niiden kolinergisten haittavaikutusten vuoksi. Eniten tietoa on SSRI-lääkkeistä ja venlafaksiinista, joiden mahdollisissa haitoissa Käypä hoito -suositus viittaa seuraaviin tutkimustuloksiin: Kaikkien SSRI-lääkkeiden kohdalla sikiöaikainen altistuminen voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengitysvaikeuksia sekä lisääntyneenä tonuksena ja ärtyisyytenä ilmeneviä lääkeoireita (Malm 2012), vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riski näyttää kaksinkertaistuvan (Kieler ym. 2012) ja myös vastasyntyneen aivojen sähköinen toiminta voi altistua vaikutuksille (Videman ym. 2016) jopa niin, että lapsen riski

sairastua masennukseen lapsuus- tai nuoruusiässä kasvaisi (Malm ym. 2016). Lisäksi paroksetiinin ja fluoksetiinin käyttöön voi liittyä lievästi kohonnut sydänvikojen riski (Chisolm & Payne 2015). Raskaudenaikaisen masennuslääkehoidon tarve täytyykin aina arvioida yksilöllisesti.

Synnytyksen jälkeisen masennuksen hoito on samansuuntaista kuin masennuksen hoito ylipäätään. Masennuslääkkeistä SSRI-lääkkeet ovat suositeltavimpia eikä niiden käyttö yleensä ole este imetykselle. Poikkeuksen tekee fluoksetiini, joka pitkän puoliintumisaikansa vuoksi voi kumuloitua imeväiseen, eikä sitä sen vuoksi pidetä turvallisena. Psykoterapeuttisia hoitomuotoja suositellaan lääkityksen ohelle tai sen sijaan erityisesti silloin, jos äidin elämäntilanteessa ilmenee masennukselle altistavia tekijöitä. Neuvolan antama tuki on myös erittäin tärkeässä roolissa ja lievät synnytyksenjälkeiset masennustilat ovat hoidettavissa pelkästäänkin tämän tuen avulla. (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016.)

Äidin ja lapsen hyvinvoinnin ja erityisesti lapsen terveen kasvun ja psykofyysissosiaalisen kehityksen turvaamiseksi äidin raskaudenaikaista ja synnytyksen jälkeistä masennusta tulee parhaalla mahdollisella tavalla hoitaa. Kuitenkin lääkityksen ollessa kyseessä ”paras mahdollinen” on edelleen kysymysmerkki. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää, mitä uusin tutkimustieto aiheesta sanoo. Katsauksessa keskitytään Depression käypä hoito -suosituksessa mainittuihin mahdollisiin haittoihin masennuslääkkeiden käyttöön liittyen. Tavoitteena on saada odottavien ja imettävien äitien kanssa työskenteleville lääkäreille tietopaketti masennuslääkkeiden käytöstä – mitä voi käyttää ja mitä tulee välttää. Mikä on paras masennuslääkevaihtoehto raskaudenaikaisen ja synnytyksen jälkeisen masennuksen hoidossa?

2 KATSAUKSEN TOTEUTUS

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on luoda synteesi valitun aihepiirin aiempien tutkimusten tuloksista. Tässä katsauksessa kiinnostuksen kohteina olivat raskaudenaikaisen ja synnytyksen jälkeisen masennuksen turvallinen lääkehoito. Systemaattiset kirjallisuushaut tehtiin Medline -tietokannasta ja haku perustui MeSH-termien käyttöön. Poikkeustapauksissa käytettiin tutkimuksen kattavuuden varmistamiseksi myös ”key word” -hakua, jos sopivaa MeSH-termiä ei löytynyt. Tiedon haluttiin olevan tuoretta, joten kirjallisuushaut rajattiin viimeisen vuosikymmenen tutkimuksiin. Lisäksi artikkelihakua rajattiin kirjoituskielen ja tutkimustyyppin perusteella. Viimeinen valintaprosessi tapahtui läpikäymällä hakutuloksista saatuja tutkimuksia ja poimimalla niistä pätevimmät mukaan kirjalliseen yhteenvetoon. Raskaudenaikaisen masennuksen osalta haku suoritettiin 1.9.2017 ja synnytyksen jälkeisen masennuksen osalta 8.12.2017.

Raskaudenaikaisen masennuksen lääkehoidon suhteen hakustrategia oli kaksivaiheinen. Ensimmäisessä vaiheessa muodostettiin kaksi ryhmää: 1) raskauteen liittyvät hakusanat: ”pregnancy” (sisältäen ’pregnancy complications’, ’pregnancy outcome’, ’pregnancy trimesters’, ’pregnancy trimester first/second/third’) ja ”pregnant women” sekä 2) masennuslääkkeisiin liittyvät hakusanat: ”antidepressive agents”, antidepressive agents, tricyclic”, antidepressive agents, second-generation”, ”serotonin uptake inhibitors”, ”duloxetine hydrochloride”, ”venlafaxine hydrochloride”, ”bupropion”, sekä keyword-hakuina ”vortioxetine”, ”mirtazapin” ja ”agomelatine”. Kummankin ryhmän hakusanat yhdistettiin ryhmien sisällä OR-kombinaattorilla, jonka jälkeen ryhmät yhdistettiin toisiinsa AND-kombinaattorilla. Saatuja hakutuloksia rajattiin vielä valitsemalla julkaisuvuodeksi ”2010–current”, julkaisukieleksi kelpuutettiin suomi, englanti, italia ja ruotsi ja julkaisutyypeiksi ”clinical study”, ”clinical trial, all”, ”comparative study”, ”controlled clinical trial”, ”meta analysis”, ”multicenter study”, ”observational study”, ”pragmatic clinical trial”, ”randomized controlled trial”, ”review” ja ”systematic reviews”. Tuloksena oli 212 artikkelia.

Tuloksia läpi käyden kantaviksi teemoiksi nousivat ennenaikainen syntymä ja keskenmeno, vastasyntyneen adaptaatiosyndrooma, vastasyntyneen keuhkoverenpainetauti, synnynnäiset sydänviat ja muut epämuodostumat sekä neurologinen kehitys ja autismikirjon häiriöt. Edellä mainittuihin teemoihin nähden täysin irralliset artikkelit hylättiin. Myös muita periaatteita käytettiin artikkeleiden karsimiseen: artikkeleista täytyi olla saatavilla kokoteksti, otoskoon täytyi olla tarpeeksi suuri ($n > 50$ / ryhmä) ja tutkimuksen laadun hyvä. Näillä periaatteilla mukaan valikoitui aluksi 34 artikkelia. Näiden lähdeluetteloista löytyi kuitenkin vielä 18 laadukasta lisätutkimusta. Täten lopulliseksi artikkelimääräksi muotoutui yhteensä 52 artikkelia.

Synnytyksen jälkeisen masennuksen lääkehoidon hakustrategia oli myös kaksivaiheinen. Ensimmäisen vaiheen ryhmiksi muodostuivat 1) synnytyksen jälkeisen masennuksen ja imetyksen hakusanat: ”depression, postpartum” ja ”breast feeding” sekä 2) masennuslääkkeisiin liittyvät hakusanat: ”antidepressive agents”, antidepressive agents, tricyclic”, antidepressive agents, second-generation”, ”serotonin uptake inhibitors”, ”duloxetine hydrochloride”, ”venlafaxine hydrochloride”, ”bupropion”, sekä keyword-hakuina ”vortioxetine”, ”mirtazapin” ja ”agomelatine”. Jälleen kummankin ryhmän hakusanat yhdistettiin ryhmien sisällä OR-kombinaattorilla, jonka jälkeen ryhmät yhdistettiin toisiinsa AND-kombinaattorilla. Saadut tulokset rajattiin samalla periaatteella kuin raskaudenaikaisen masennuksen tapauksessa. Tuloksena oli yhteensä 93 artikkelia.

Tuloksia läpikäydessä huomattiin, että tutkimuksia masennuslääkkeiden vaikutuksista imetettävään vauvaan on yllättävän vähän. Lähtökohtaisesti kysymyksen asetteluun sopivia tutkimusartikkeleita löytyi aluksi vain neljä. Näiden sisällysluetteloja läpikäyden löydettiin vielä kolme artikkelia lisää. Täten lopulliseksi artikkelimääräksi muotoutui yhteensä seitsemän artikkelia.

3 RASKAUDENAIKAISEN MASENNUKSEN LÄÄKEHOITO

Masennuslääkkeet kulkeutuvat äidin verenkierrosta istukan kautta sikiön verenkiertoon (van der Aa ym. 1998, Loughhead ym. 2006, Rampono ym. 2009) ja niiden käyttöturvallisuudesta raskauden aikana on oltu huolissaan. Tällä vuosikymmenellä onkin tehty useampia systemaattisia kirjallisuuskatsauksia ja meta-analyysejä aiheesta. Useimmiten on tultu siihen johtopäätökseen, että masennuslääkkeiden käyttö raskauden aikana on suhteellisen turvallista, vaikkei täysin ongelmatonta. Raskaudenaikaiseen SSRI-lääkkeiden käyttöön on yhdistetty esimerkiksi ennenaikaisuus, vastasyntyneen adaptaatiohäiriöt, vastasyntyneen keuhkoverenpainetauti ja hengityselinten stressi (esim. Udechuku ym. 2010, Ross ym. 2013, McDonagh ym. 2014). Paroksetiinia on pidetty teratogeenisimpana (Reis & Källén 2010) ja siihen on useassa tutkimuksessa liitetty synnynnäisten sydänvikojen riski (esim. Udechuku ym. 2010, Wurst ym. 2010, Reefhuis ym. 2015, Bérard ym. 2016). Viime aikoina on huolenaiheeksi noussut raskaudenaikaisen masennuslääkealtistuksen vaikutus lapsen neurologiseen kehitykseen, älykkyyteen ja käyttäytymiseen (esim. Nulman ym. 2012, Grzeskowiak ym. 2015, Healy ym. 2016). Erityisesti autismlikirjon häiriöt ovat olleet pinnalla (esim. Man ym. 2015, Boukhris ym. 2016, Mezzacappa ym. 2017).

Suurin osa tämän vuosikymmenen tutkimuksista koskee SSRI- ja SNRI-lääkkeitä. Trisyklisten masennuslääkkeiden kohdalla raskaudenaikaiseen käyttöön näyttää liittyvän yleisesti ottaen suurempia riskejä (Reis & Källén 2010). Trisyklisten käyttö on muutoinkin hiipumassa ja Suomessa Depression Käypä hoito -suositus (2016) ei suosittele raskaudenaikaista trisyklisten masennuslääkkeiden käyttöä niiden antikolinergisten vaikutusten vuoksi. Mirtatsapiinia ei ole juurikaan tutkittu omana ryhmänään vaan yhdessä muiden masennuslääkkeiden kanssa. Kun mirtatsapiinin vaikutuksia on eritelty, otoskoot ovat useimmiten jääneet niin pieniksi, ettei todellisia johtopäätöksiä ole voitu tehdä (Smit ym. 2016). Bupropioniakin käsitteli vain yksi tutkimus (Figuerola 2010). Duloksetiinista, agomelatiinista tai vortiooksetiinista ei löytynyt raskaudenaikaiseen käyttöön liittyviä tutkimuksia.

Seuraavassa esitellään tuoreinta tutkimustietoa raskaudenaikaisen masennuslääkityksen käytöstä. Kirjallisuushaun perusteella teemoiksi nousivat ennenaikainen syntymä ja keskenmeno, vastasyntyneen adaptaatiosyndrooma, vastasyntyneen keuhkoverenpainetauti, synnynnäiset sydänviat ja muut epämuodostumat sekä neurologinen kehitys ja autismlikirjon häiriöt. Lisäksi mirtatsapiinia ja bupropionia käsitellään omissa kappaleissaan, jotta niistä löydetty tieto ei hukkuisi suurempiin kokonaisuuksiin.

3.1 Ennenaikainen syntymä ja keskenmeno

Ennenaikainen syntymä on maailmanlaajuisesti johtavin pikkulapsikuolleisuuden syy (Slattery & Morrison 2002) ja sekä lyhyt- että pitkäaikaissairastuvuuden merkittävä aiheuttaja (Goyal ym. 2011). Vaikka riski on suurin hyvin ennenaikaisilla (<32 raskausviikkoa [rv]) lapsilla, myös keskiverrosta (32–33 rv) ja lievästi (34–36 rv) ennenaikaisilla lapsilla on dokumentoitu neonataali- ja postneonataalikuolleisuutta ja -sairastavuutta (Engle ym. 2007, Shapiro-Mendoza ym. 2008, Leone ym. 2012). Lukuisat erikokoiset ja -laatuiset tutkimukset ovat tutkineet masennuslääkkeiden vaikutusta ennenaikaiseen syntymään. Viime vuosina aiheesta on tehty myös useampi laadukas meta-analyysi. Osassa tutkimuksia yhteys raskaudenaikaisen masennuslääkkeiden käytön välillä on löydetty, toisissa yhteyttä ei ole havaittu.

Keskenmenolla tarkoitetaan raskauden ei-toivottua keskeytymistä ennen 22. raskausviikkoa tai sikiön painon ollessa syntymähetkellä alle 500 g. Myös kohdussa todettu sykkeetön alkio tai raskauspussi ilman alkioita määritellään keskenmenoksi. (Rajecki & Hurskainen 2016.) Riski alkuraskauden spontaaniin keskenmenoon vaihtelee eri tutkimuksissa 15–25 % välillä ja suurin osa keskenmenoista tapahtuu 12. raskausviikkoon mennessä eli raskauden ensimmäisen kolmanneksen (trimesterin) aikana (Zinaman ym. 1996, Brezina & Kutteh 2014). Keskenmenoista suurin osa johtuu sattumanvaraisista kromosomien mutaatioista, jotka eivät toistu seuraavissa raskauksissa (Byrne ym. 1985, Chen & Creinin 2007). Masennuslääkkeiden vaikutuksesta keskenmenon riskiin löytyi muutama yksittäistutkimus ja asiaa käsiteltiin myös yhdessä meta-analyysissä ja systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa.

3.1.1 Masennuslääkealtistus ja ennenaikainen syntymä – tutkimukset, joissa yhteys on havaittu

Udechukun ym. (2010) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa oli mukana 19 ennenaikaista syntymää käsittelevää tutkimusta (N=34–860 947) vuosilta 1993–2009. Katsauksessa 15 tutkimusta (Chambers ym. 1996, Ericson ym. 1999, Costei ym. 2002, Simon ym. 2002, Kallen ym. 2004, Zeskind ym. 2004, Lattimore ym. 2005, Djulus ym. 2006, Oberlander ym. 2006, Wen ym. 2006, Davis ym. 2007, Lennestal ym. 2007, Suri ym. 2007, Maschi ym. 2008, Wisner ym. 2009) raportoivat positiivisen yhteyden raskaudenaikaisen masennuslääkityksen käytön ja ennenaikaisen syntymän välille. Suurin osa tutkimuksista ei kuitenkaan kontrolloinut tärkeitä sekoittavia tekijöitä, kuten tupakointia tai äidin masennustaustaa.

Rossin ym. (2013) meta-analyysissä oli mukana 23 kohorttitutkimusta vuosilta 1998–2010. Näistä 13 käsitteli ennenaikaista syntymää (N=44–1 259 326) ja kolme keskenmenoa (N=396–4 850). Analyysin perusteella raskaudenaikainen masennuslääkealtistus oli yhteydessä ennenaikaiseen syntymään (OR 1.55; 95% CI 1.38–1.74), kun vertailuryhmänä olivat sekä terveet että masentuneet, lääkkeille altistumattomat äidit.

Huybrechtsin ym. (2014) meta-analyysi käsitti 41 kohorttitutkimusta (N=44–1 618 255) vuosilta 1993–2012. Useimmissa tutkimuksissa keskityttiin SSRI-lääkkeisiin, mutta joissakin arvioitiin myös trisyklisiä masennuslääkkeitä tai SNRI-lääkkeitä. Raskaudenaikaisella masennuslääkealtistuksella todettiin yleinen yhteys ennenaikaisen syntymän riskiin (adjusted OR [aOR] 1.53; 95% CI 1.40–1.66). Pelkästään ensimmäisen trimesterin aikainen käyttö ei kuitenkaan aiheuttanut suurentunutta riskiä. Sen sijaan kolmannen trimesterin aikana riski todettiin kaikkein suurimmaksi (aOR 1.96; 95% CI 1.62–2.38). Tulokset säilyivät, kun taustalla oleva äidin masennus kontrolloitiin. Masennuksen vaikeusastetta ei kuitenkaan pystytty ottamaan huomioon.

Huangin ym. (2014) meta-analyysissä oli mukana 28 tutkimusta (N=44–1 068 177) vuosien 1993–2012 väliseltä ajalta. Myös tässä analyysissä todettiin raskaudenaikaisen masennuslääkkeiden käytön yhteys ennenaikaiseen syntymään (RR 1.69; 95% CI 1.52–1.88). Meta-analyysissä viitattiin kuitenkin myös tutkimuksiin, joissa masennuslääkealtistuksen kestolla tai eri trimestereille painottuvalla altistuksella on todettu erilaisia vaikutuksia sikiökehitykseen ja synnytyksen ajoittumiseen (Chambers ym. 1996, Oberlander ym. 2008, Wisner ym. 2009). Toisaalta tutkijat kehoittavat huomioimaan myös masennuslääkeannoksen merkityksen. Esimerkiksi Rocan ym. (2011) tutkimuksessa korkeille SSRI-annoksille (sitalopraami ≥ 40 mg, essitalopraami ≥ 20 mg, paroksetiini ≥ 40 mg, fluoksetiini ≥ 40 mg, sertraliini ≥ 150 mg) altistuminen viisinkertaisti riskin lapsen ennenaikaiseen syntymään verrattaessa alempiin lääkeannoksiin (OR 5.53; 95% CI 1.46–20.93).

Tuoreimman meta-analyysin aiheesta ovat tehneet Eke ym. (2016). Analyysissä oli mukana kahdeksan kohorttitutkimusta (N=109–563 656) Yhdysvalloista, Kanadasta ja Pohjois-Eurooppasta vuosilta 1996–2012. SSRI-lääkkeille altistuneiden raskauksien todettiin päättävän kontrolliryhmää useammin ennenaikaiseen syntymään (OR 1.45; 95% CI 1.24–1.68). Sama todettiin myös erikseen prospektiivisia (OR 1.83; 95% CI 1.30–2.59), retrospektiivisia (OR 1.51; 95% CI 1.31–1.75) ja väestöpohjaisia kohorttitutkimuksia (OR 1.14; 95% CI 1.11–1.17) tarkasteltaessa. Tulokset säilyivät myös sekoittavien tekijöiden (äidin ikä, tupakointi, pariteetti, raskausneuvonnan määrä, rotu ja koulutus) kontrolloimisen jälkeen ja silloin, kun kontrolliryhmänä olivat ilman lääkitystä hoidettavat masentuneet naiset. Jaoteltuna sekä ensimmäisen (OR 1.67; 95% CI 1.25–2.23) että kolmannen (OR 1.86; 95% CI 1.13–3.61) trimesterin SSRI-lääkealtistus lisäsi riskiä. Kolmannen trimesterin

masennuslääkealtistukseen liittyi kuitenkin paljon suurempi riski kuin ensimmäisen trimesterin masennuslääkealtistukseen (OR 4.17; 95% CI 2.75–6.30). Yleinen ennenaikaisuuden kohonnut riski todettiin myös pelkästään fluoksetiinia tai paroksetiinia tarkasteltaessa (OR 1.91; 95% CI 1.07–3.41 ja OR 2.07; 95% CI 1.42–3.02).

Reisin ja Källénin (2010) alkuperäistutkimus sisältyi jo useampaan aiemmin esitettyyn meta-analyysiin. Heidän tutkimuksestaan olennaista on kuitenkin mainita, että vaikka SSRI- (OR 1.46; 95% CI 1.31–1.63) ja SNRI-lääkkeillä (OR 1.98; 95% CI 1.49–2.63) todettiin selkeä yhteys ennenaikaiseen syntymään, trisyklisillä masennuslääkkeillä yhteys oli kuitenkin kaikkein suurin (OR 2.36; 95% CI 1.89–2.94). Toisaalta SSRI-lääkkeiden yhteys jäi kaikkein pienimmäksi.

3.1.2 Masennuslääkealtistus ja ennenaikaisuus – tutkimukset, joissa yhteyttä ei ole havaittu

Raskaudenaikaisen masennuslääkityksen vaikutuksia tutkittiin laajasti McDonaghin ym. (2014) meta-analyysissä (N=21–1 633 877), jonka tutkimukset olivat vuosilta 1991–2013. Kahteen retrospektiiviseen tutkimukseen (N=266) pohjautuvan näytön perusteella McDonagh ym. (2014) totesivat, ettei raskauden aikaisella SSRI-lääkityksellä olisi yhteyttä ennenaikaiseen syntymään.

3.1.3 Masennuslääkealtistus ja keskenmeno

Jo aiemmin esitellyssä Udechukun ym. (2010) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa kuusi tutkimusta käsitteli raskaudenaikaisen masennuslääkityksen yhteyttä keskenmenoihin (N=312–2033). Kaksi meta-analyysiä (Hemels ym. 2005, Rahimi ym. 2006) antoi positiivisen tuloksen ja kaksi prospektiivista kohorttitutkimusta (Pastuszak ym. 1993, Kulin ym. 1998) sekä kaksi prospektiivista tapaus-verrokkitutkimusta (Einarson ym. 2001, Djulus ym. 2006) negatiivisen tuloksen.

Rossin ym. (2013) meta-analyysi on niin ikään esitelty jo aiemmin. Analyysissä raskaudenaikaisella masennuslääkealtistuksella ei ollut yhteyttä keskenmenoihin (OR 1.47; 95% CI 0.99–2.17), mutta analyysissä oli mukana vain kolme tutkimusta (N=396–4 850) ja tilastollinen voima jäi täten hyvin pieneksi.

Aiheesta löytyi kolme laadukasta alkuperäistutkimusta. Kanadalaistutkijat (Nakhai-Pour ym. 2010) käyttivät kohortin sisäistä tapaus-verrokki -tutkimusotetta (N=51 240) ja totesivat raskaudenaikaisella masennuslääkkeiden käytöllä yhteyden suurempaan keskenmenoriskiin (aOR

1.68; 95% CI 1.38–2.06). Myös pelkästään SSRI-lääkkeillä (aOR 1.61; 95% CI 1.28–2.04) ja SNRI-lääkkeillä (aOR 2.11; 95% CI 1.34–3.30) todettiin sama yhteys. Keskenmenoriskiä nosti erityisesti yhdistetty masennuslääkkeiden käyttö kahdesta tai useammasta luokasta (aOR 3.51; 95% CI 2.20–5.61). Yksittäisistä SSRI- ja SNRI-lääkkeistä paroksetiini (aOR 1.75; 95% CI 1.31–2.34) ja venlafaksiini (aOR 2.11; 95% CI 1.34–3.30) nostivat keskenmenoriskiä. Sen sijaan sertraliinilla, fluoksetiinilla, sitalopraamilla tai fluvoksamiinilla yksinään riskiä ei todettu.

Tanskalaiset Kjaerskaard ym. (2013) tekivät väestöpohjaisen kohorttitutkimuksen (N=1 005 319), jossa masennuslääkealtistus lisäsi hieman keskenmenoriskiä, kun verrattiin kaikkiin masennuslääkkeille altistumattomiin naisiin (adjusted RR [aRR] 1.14; 95% CI 1.10–1.18). Kun vertailuryhmänä olivat lääkkeitä hoidettavat masentuneet naiset, ei lisääntynyttä keskenmenoriskiä kuitenkaan enää todettu. Millään yksittäisellä SSRI-lääkkeellä yhteyttä keskenmenoriskiiin ei ylipäättään todettu. Tutkijat suosittelivat lisätutkimusta erityisesti SSRI-ryhmän ja yksittäisten SSRI-lääkkeiden vaikutuksista.

Toinen tanskalainen tutkimus on Andersenin ym. (2014) kansallinen kohorttitutkimus. Andersen ym. (2014) tutkivat SSRI-lääkkeiden käyttöä 3–12 kuukautta ennen raskautta (N=14 016) tai raskauden ensimmäisten 35 päivän aikana (N=11 884). Kokonaisaineisto kattoi 1 279 840 raskautta. SSRI-lääkkeiden käyttö raskauden ensimmäisten 35 päivän aikana näytti altistavan keskenmenoille (adjusted HR [aHR] 1.27; 95% CI 1.22–1.33). Kuitenkin lisääntynyt riski keskenmenoihin todettiin myös niillä naisilla, jotka olivat lopettaneet SSRI-lääkityksen 3–12 kuukautta ennen raskautta (aHR 1.24; 95% CI 1.18–1.30). Tutkijoiden suositus oli, ettei SSRI-lääkitystä lopetettaisi alkuraskaudessa ainakaan keskenmenon pelossa.

3.1.4 Muita tutkimuslöydöksiä

Sivulöydöksinä edellä mainituissa tutkimuksissa on masennuslääkkeiden käyttöön liittyen raportoitu myös alhaisempaa syntymäpainoa (Ross ym. 2013, Huang ym. 2014, Eke ym. 2016) ja huonompia Apgar-pisteitä 1 ja 5 minuutin kohdalla (Ross ym. 2013). Toisaalta masennuksella itsellään on laajassa meta-analyysissä todettu olevan yhteys ennenaikaiseen syntymään ja alhaisempaan syntymäpainoon (Grote ym. 2010).

3.1.5 Yhteenvetoa

Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa (Udechuku ym. 2010) ja neljässä meta-analyysissä Ross ym. 2013, Huang ym. 2014, Hyubrechts ym. 2014, Eke ym. 2016) raportoitiin masennuslääkkeiden yhteys ennenaikaiseen syntymään. Näistä Eken ym. (2016) meta-analyysi keskittyi SSRI-lääkkeisiin. Erityisesti kolmannen trimesterin aikainen masennuslääkealtistus lisäsi riskiä (Hyubrechts ym. 2014, Eke ym. 2016). Kaikissa tutkimuksissa ei oltu huomioitu taustalla vaikuttavaa äidin masennusta (Udechuku ym. 2010, Huang ym. 2014). Kuitenkin vain yksi meta-analyysi ei löytänyt lainkaan yhteyttä SSRI-lääkealtistuksen ja ennenaikaisen syntymän välille (McDonagh ym., 2014).

Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa (Udechuku ym. 2010) raportoitiin ristiriitaisia tuloksia raskaudenaikaisen masennuslääkityksen käytön ja keskenmenon välisistä yhteyksistä. Meta-analyysi (Ross ym. 2013) ja yksi alkuperäistutkimus (Kjaerskaard ym. 2013) eivät löytäneet merkitsevää yhteyttä. Nakhai-Pourin ym. (2010) alkuperäistutkimuksessa raskaudenaikaisen masennuslääkealtistuksen todettiin lisäävän keskenmenon riskiä, mutta taustalla vaikuttavaa masennusta ei otettu huomioon. Erikseen SSRI-lääkkeillä ja SNRI-lääkkeillä ja erityisesti masennuslääkkeiden yhdistelmäkäytöllä todettiin riskin lisäys. Toisaalta erikseen vain paroksetiini ja venlafaksiini lisäsivät riskiä. Sertraliinilla, fluoksetiinilla, sitalopraamilla ja fluvoksamiinilla riskin lisääystä ei todettu. Andersenin ym. (2014) alkuperäistutkimuksessa sekä raskaudenaikainen SSRI-lääkkeiden käyttö että lääkeytyksen lopettaminen kuukausia raskautta edeltävästi lisäsivät keskenmenon riskiä. Kysymys raskaudenaikaisen masennuslääkityksen osuudesta keskenmenon riskiin jää vielä epäselväksi.

3.2 Vastasyntyneen adaptaatiosyndrooma

Depression Käypä hoito -suosituksessa (2016) todetaan sikiöaikaisen SSRI-lääkkeille altistumisen voivan aiheuttaa vastasyntyneelle hengitysvaikeuksia sekä lisääntyneenä tonuksena ja ärtyisyytenä ilmeneviä lopetusoireita (Malm 2012). Useimmissa lähteissä tätä kuvataan vastasyntyneen adaptaatiosyndroomana (neonatal abstinence syndrome / [poor] neonatal adaptation syndrome). Mekanismeja vastasyntyneen adaptaatiosyndrooman kehittymiseen ei täysin ymmärretä, mutta sen oletetaan edustavan vieroitus- tai lopetusoireita (Stiskal ym. 2001, Levinson-Castiel ym. 2006) tai olevan seurausta serotoniinin toksisuudesta (Isbister ym. 2001). Oireina voi olla hengitysvaikeuksia, vapinaa, tärinää, ärtyvyyttä, unihäiriöitä, heikkoa lihastonusta, heikkoa tai puuttuvaa itkua, hypoglykemiaa ja jopa kohtauksia. Adaptaatiosyndrooma on itse asiassa hyvinkin yleinen

raskaudenaikaisen SSRI-lääkityksen käytön seuraus – sitä on raportoitu esiintyvän jopa 30 %:lla kohdussa SSRI-lääkkeille altistuneista lapsista (Oberlander ym. 2004, Koren ym. 2005). Yleensä nämä oireet häviävät muutamassa päivässä ilman hoitoa (Heikkinen & Luutonen 2009). Joskus tilanne saattaa kuitenkin vaatia jopa tehohoitoon turvautumista (Riihimäki & Vuorilehto 2014). Yksi systemaattinen kirjallisuuskatsaus, kolme meta-analyysii ja yksi alkuperäistutkimus käsitelivät tätä aihetta.

3.2.1 Tutkimukset aiheesta

Edellisessä osiossa esitellyn Udechukun ym. (2010) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa 17 tutkimusta keskittyi vastasyntyneen adaptaatiohäiriöihin (N=40–107 877). Raskaudenaikaisella masennuslääkkeiden käytöllä todettiin yhteys adaptaatiohäiriöihin 15 tutkimuksessa (Chambers ym. 1996, Costei ym. 2002, Laine ym. 2003, Kallen ym. 2004, Oberlander ym. 2004, Zeskind & Stephens 2004, Lattimore ym. 2005, Malm ym. 2005, Sivojelezova ym. 2005, Levinson-Castiel ym. 2006, Oberlander ym. 2006, Wen ym. 2006, Davis ym. 2007, Ferreira ym. 2007, Boucher ym. 2008).

Grigoriadiksen ym. (2013) meta-analyysissä käsiteltiin masennuslääkealtistuksen vaikutusta vastasyntyneen adaptaatiosyndroomaan ja tästä kertoviin yksilöllisiin kliinisiin merkkeihin (hengitysvaikeus, vapinat). Mukana oli yhteensä 12 kohortti- tai tapaus-verrokkitutkimusta (N=40–583 793) vuosilta 2002–2009. Masennuslääkealtistuksen ja vastasyntyneen adaptaatiosyndrooman välillä havaittiin merkittävä yhteys (OR 5.07; 95% CI 3.25–7.90). Myös hengitysvaikeuksia (OR 2.20; 95% CI 1.81–2.66) ja vapinoita (OR 7.89; 95% CI 3.33–18.73) todettiin masennuslääkkeille altistuneilla vauvoilla enemmän kuin verrokeilla. Tutkijat toivoivat jatkossa tutkimuksia SSRI-lääkkeiden lopetuksen ajoittamisen vaikutuksista adaptaatiosyndroomaan.

Kohdassa *ennenaikaisuus ja keskenmeno* on jo esitelty McDonaghin ym. (2014) meta-analyysi. Analyysissä adaptaatiosyndroomaa käsittelevät tutkimukset (N=15 685) osoittivat, ettei äidin raskaudenaikaisella SSRI-lääkkeiden käytöllä ollut merkitsevää vaikutusta vastasyntyneen kouristuksiin. Sen sijaan SSRI-lääkealtistuksella oli yhteys hengitysvaikeuksiin (OR 1.91; 95% CI 1.63–2.24). Myös Eke ym. (2016) ovat todenneet SSRI-lääkitystä käyttäneiden äitien vastasyntyneiden suuremman riskin hengitysvaikeuksille (OR 1.33; 95% CI 1.14–1.56, aOR 1.22; 95% CI 1.19–1.58).

Halen ym. (2010) alkuperäistutkimuksessa (N=930) masennuslääkkeitä raskauden aikana käyttäneistä äideistä suurin osa raportoi, ettei jälkeläisellä ollut esiintynyt lopetusoireita. Kuitenkin 25 % raportoi lapsen ärtyvyyttä, 17 % lohdutonta itkua, 14 % alhaista ruumiinlämpöä ja 15 %

merkittäviä ongelmia syömisen ja nukkumisen kanssa. Jos masennuslääkkeille kohdussa altistuneita lapsia verrattiin heihin, joiden äiti käytti masennuslääkitystä vain imetyksen aikana, adaptaatiosyndrooman oireet olivat 2–8 kertaa todennäköisempiä SSRI-lääkkeille raskauden aikana altistuneilla vauvoilla; hermostuneisuus (OR 3.854), oksentelu (OR 3.384), ärtyneisyys (OR 2.614), matala ruumiinlämpö (OR 3.269), lohduton itku (OR 1.666), tärinä (OR 9.241) sekä syömis- ja nukkumisongelmat (OR 2.095). Jäykkyyden ja vaikeroinnin suhteen ei havaittu eroja. Tutkijoiden mukaan lyhyemmän puoliintumisajan lääkkeillä esiintyy todennäköisemmin lopetusoireita, erityisesti tärinää. Varsinaista vastasyntyneen adaptaatiosyndroomaa esiintyi kuitenkin vain pienellä osalla raskauden aikana masennuslääkkeille altistuneista vauvoista.

3.2.2 Yhteenvetoa

Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa (Udechuku ym. 2010) ja yhdessä meta-analyysissä (Grigoriadis ym. 2013) raportoitiin raskaudenaikaisen masennuslääkityksen käytön yhteys vastasyntyneen adaptaatiosyndroomaan, näistä meta-analyysissä myös erikseen vastasyntyneen hengitysvaikeuksiin ja vapinoin. Kaksi meta-analyysiä (McDonagh ym. 2014, Eke ym. 2016) löysi SSRI-lääkealtistuksen ja vastasyntyneen hengitysvaikeuksien väliltä yhteyden. Alkuperäistutkimus (Hale ym. 2010) raportoi raskaudenaikaisen masennuslääkealtistuksen yhteydestä vastasyntyneen erinäisiin oireisiin: hermostuneisuus, oksentelu, ärtyvyys, matala ruumiinlämpö, lohduton itku, tärinä sekä syömis- ja nukkumisongelmat. Yksikään tutkimus ei kieltänyt masennuslääkityksen ja vastasyntyneen adaptaatiosyndroomaan yhteyttä. Käypä hoito -suosituskkin (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016) toteaa raskaudenaikaisen masennuslääkityksen aiheuttavan vastasyntyneelle adaptaatiosyndrooman kaltaisia lääkeoireita.

3.3 Vastasyntyneen keuhkoverenpaineauti

Vastasyntyneen keuhkoverenpaineauti (PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn) on henkeä uhkaava neonataalisyndrooma. Kyseessä on sirkulatorinen toimintahäiriö, jossa keuhkoverenpaine kohoaa syntymän jälkeen aiheuttaen hypoksemiaa veren työntyessä sydämessä oikealta vasemmalle. Syndrooma todetaan yleensä heti syntymässä tai viimeistään 12 tunnin aikana. Vakavuus vaihtelee lievästä ja ohittuvasta hengitysvaikeudesta aina vakavaan hypoksemiaan ja kardiopulmonaaliseen epävakauteen, joka vaatii tehohoitoa. Esiintyvyydeksi on arvioitu 1–2/1000

elävänä syntynyttä ja kuolleisuudeksi 5–10 %. (Konduri & Kim, 2009.) Aiheesta löytyi tältä vuosikymmeneltä yksi meta-analyysi ja yksi systemaattinen kirjallisuuskatsaus sekä muutama alkuperäisartikkeli, jotka oli käsitelty myös systemaattisissa kirjallisuuskatsauksissa.

3.3.1 Tutkimukset aiheesta

Jongin ym. (2012) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa oli mukana neljä kohorttitutkimusta ja kaksi tapaus-verrokkitutkimusta vuosien 2006–2012 väliseltä ajalta (N=1 213–1 618 255). Kuudesta tutkimuksesta kolme raportoi loppuraskauden SSRI-lääkkeiden käytön yhteyden PPHN:n lisääntyneeseen riskiin. Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa oli mukana kolme tällä vuosikymmenellä suoritettua alkuperäistutkimusta (Reis & Källén 2010, Wilson ym. 2011, Kieler ym. 2012).

Reisin ja Källénin (2010) retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa (N=1 062 190) todettiin sekä alkuraskauden (RR 2.30; 95% CI 1.29–3.80) että loppuraskauden (RR 2.56; 95% CI 1.17–4.85) aikaisen masennuslääkkeiden käytön lisäävän riskiä vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudille. Jong ym. (2012) pohtivat systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessaan, että alku- ja loppuraskauden samankaltainen masennuslääkevaikutus on vaikea selittää patofysiologisesti.

Kieler ym. (2012) keskittyivät kohorttitutkimuksessaan (N=1 618 255) loppuraskauden SSRI-altistukseen, jolla todettiin yhteys suurentuneeseen PPHN-riskiin (aOR 2.1; 95% CI 1.5–3.0). Erillisistä SSRI-lääkkeistä fluoksetiin, sertraliini, paroksetiini ja sitalopraami riskit todettiin samanlaisiksi kuin SSRI-lääkkeillä yleisesti, mutta essitalopraami ja fluvoksamiini eivät lisänneet PPHN:n riskiä. SSRI-lääkkeiden käyttö loppuraskaudessa nostaa PPHN:n riskin yli kaksinkertaiseksi, mutta absoluuttinen riski jää silti vielä melko pieneksi ollen tutkijoiden mukaan noin 3 %.

Wilsonin ym. (2011) retrospektiivisessä tapaus-verrokkitutkimuksessa (N=11 923) SSRI-lääkealtistus raportoitiin raskauden toiselta kolmannekselta. Tutkimuksen mukaan SSRI-lääkityksellä ei ollut vaikutusta vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin kehittymiseen. Vaikuttavaksi tekijäksi nousi sen sijaan synnytystapa.

Jong ym. (2012) päätyivät systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessaan siihen tulokseen, että loppuraskauden SSRI-lääkityksellä on pieni mutta merkitsevä vaikutus PPHN:n lisääntyneeseen riskiin. Absoluuttinen riski jää kuitenkin melko pieneksi. Pelko vastasyntyneen

keuhkoverenpainetaudista ei siis tutkijoiden mukaan riittä syyksi vähentää tai lopettaa SSRI-lääkitystä raskauden aikana.

Grigoriadiksen ym. (2013) meta-analyysi käsitti seitsemän tutkimusta vuosilta 2006–2012. Näistä viisi oli kohortti- ja kaksi tapaus-verrokkitutkimusta (N=56–1 616 207). Tutkimukset oli tehty Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Pohjoismaissa. Analyysin perusteella alkuraskauden SSRI-altistuksella ja PPHN:lla ei ollut yhteyttä. Sen sijaan loppuraskauden SSRI-altistuksen ja PPHN:n väliltä yhteys löytyi (OR 2.50; 95% CI 1.32–4.73). Tulos säilyi, kun sekoittavina tekijöinä otettiin huomioon tutkimusasetelma, synnynnäiset epämuodostumat ja mekoniumaspiraatio. Absoluuttinen riski PPHN:n kehittymiselle loppuraskauden SSRI-altistuksen jälkeen oli 2,9–3,5/1000 lasta. Tulokset olivat linjassa aiempien toteamusten kanssa, joissa SSRI-altistuksen on arvioitu johtavan vastasyntyneen keuhkoverenpainetautiin alle 1 %:ssa tapauksia (Kieler ym. 2012, Koren & Nordeng 2012a, Koren & Nordeng 2012b). Kliinisesti riski on edelleen pieni eikä tutkijoiden mukaan SSRI-lääkitystä kannata tämän riskin vuoksi raskauden aikana lopettaa, mikäli lääkitykselle on selkeä tarve. Lääkityksestä on kuitenkin tärkeää informoida neonatologeja, jotta mahdollinen PPHN voidaan tarvittaessa diagnosoida ja hoitaa viiveettä.

3.3.2 Yhteenvetoa

Käypä hoito -suositus (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016) viittaa Kielerin ym. (2012) tutkimukseen, jossa raskaudenaikaisella SSRI-lääkealtistuksella on todettu kaksinkertainen riski vastasyntyneen keuhkoverenpainetautiin. Absoluuttinen riski jää kuitenkin vain 3 %:een. Tarkemmin tarkasteltuna tässä Kielerin ym. (2012) tutkimuksessa todetaan, että loppuraskauden paroksetiin, fluoksetiin, sertraliinin ja sitalopraamin käyttö nostaa riskiä, mutta sen sijaan essitalopraamilla ja fluvoksamiinilla ei olisi vaikutusta. Depression käypä hoito -suositus (2016) ei kuitenkaan nosta tätä SSRI-ryhmän sisäistä jaottelua esiin.

Edellä esitelty Jongin ym. (2012) systemaattinen kirjallisuuskatsaus sisälsi viiden muun alkuperäistutkimuksen ohella myös tämän Kielerin ym. (2012) tutkimuksen. Jong ym. (2012) tulevat työssään siihen tulokseen, että masennuslääkkeillä on pieni, mutta merkitsevä vaikutus vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin kehittymiselle, mutta absoluuttinen riski jää tosiaan melko pieneksi. Myös aiheesta tehdyssä meta-analyysissä (Grigoriadis ym. 2013) loppuraskauden SSRI-lääkealtistuksella todettiin yhteys, mutta absoluuttinen riski arvioitiin tässäkin 2,9–3,5 %:n tasoiseksi. Masennuslääkitystä ei siis kannata vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riskin vuoksi lopettaa, mutta asia on pidettävä mielessä masennuslääkkeitä käyttäneiden äitien vauvoilla.

3.4 Synnynnäiset sydänviat ja muut epämuodostumat

Sydänviat ovat lasten synnynnäisistä epämuodostumista yleisimpiä. Niiden vaikeita muotoja todetaan 2,5–3,0 %:lla elävänä syntyneistä lapsista. Synnynnäisiä sydänvikoja ovat muun muassa oikovirtausviat: kammioväliseinäaukko, eteisväliseinäaukko, avoin valtimotiehyt ja eteis-kammioväliseinäaukko sekä ahtaumaviat: keuhkovaltimon ahtauma (pulmonaalistenoosi), aortan ahtauma (aorttastenoosi) ja aortan koarktaatio. Yleisin synnynnäinen sydänvika on kammioväliseinäaukko. (Hoffman & Kaplan 2002.) Bérardin ym. (2016) mukaan syntyvän lapsen perusriski synnynnäisille sydänvioille olisi 1 %. Lassen ym. (2016) toteavat kaikkien merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskin olevan luokkaa 2,5–3,5 %. Masennuslääkkeiden, erityisesti SSRI-ryhmän lääkkeiden, vaikutusta synnynnäisiin sydänvikoihin ja muihin synnynnäisiin epämuodostumiin on tällä vuosikymmenellä tutkittu vilkkaasti. Aiheesta löytyikin useita laadukkaita meta-analyysyjä ja tuoreita alkuperäistutkimuksia.

3.4.1 Meta-analyysit

Wurstin ym. (2010) laaja meta-analyysi tutki raskaudenaikaisen paroksetiinin käytön vaikutuksia synnynnäisiin epämuodostumiin. Analyysissä oli mukana 20 tutkimusta vuosilta 1992–2008. Suurin osa tutkimuksista oli suoritettu Yhdysvalloissa tai Kanadassa, mutta mukana oli myös muutama eurooppalainen tutkimus. Sydänvikoja käsitteli 14 tutkimusta (10 kohortti- ja neljä tapaus-verrokkitutkimusta). Analyysissä todettiin raskauden ensimmäisen trimesterin aikaisen paroksetiinin käytön lisäävän sydänvikojen esiintyvyyttä (OR 1.46; 95 % CI 1.17–1.82). Paroksetiini yhdistettiin myös yleisten epämuodostumien riskiin (OR 1.24; 95 % CI 1.08–1.43), mutta tutkijat arvelivat tämän yhteyden selittyvän sydänviolla.

Mylesin ym. (2013) meta-analyysissä oli mukana yhteensä 19 tutkimusta vuosilta 1993–2011. Näistä yhdeksän käsitteli synnynnäisiä sydänvikoja (N=2 348–1 246 030). SSRI-lääkkeillä ryhmänä ei todettu yhteyttä synnynnäisten sydänvikojen riskiin. Erillistarkastelussa paroksetiinilla kuitenkin todettiin tämä yhteys (OR 1.44; 95% CI 1.12–1.86). Fluoksetiinin, sertraliinin tai sitalopraamin raskaudenaikaisella käytöllä ei todettu yhteyttä synnynnäisiin sydänvikoihin. Merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia käsitteli 16 tutkimusta (N=256–1 246 030) ja lieviä synnynnäisiä epämuodostumia neljä tutkimusta (N=256–494 479). SSRI-lääkkeet ryhmänä olivat yhteydessä merkittävien epämuodostumien esiintymiseen (OR 1.10; 95% CI 1.03–1.16). Erillistarkastelussa fluoksetiini (OR 1.14; 95% CI 1.01–1.30) ja paroksetiini (OR 1.29; 95% CI 1.11 – 1.49) näyttivät

selittävän tämän yhteyden. Sertraliinilla ja sitalopraamilla yhteyttä ei todettu. Lievien epämuodostumien riskiin SSRI-lääkkeillä ei ollut vaikutusta.

Reefhuis ym. (2015) suorittivat Bayesin analyysin SSRI-lääkkeiden ja synnynnäisten epämuodostumien välisistä yhteyksistä. Aineistona oli laajennettu kansallinen epämuodostumien ehkäisy tutkimus (N=27 809). Sekoittavina tekijöinä huomioitiin äidin rotu, koulutus, tupakointi ja lihavuus. Sertraliini oli käytetyin SSRI-lääke, mutta sillä, sitalopraamilla tai essitalopraamilla ei todettu yhteyksiä synnynnäisiin sydänvikoihin. Paroksetiinilla oli yhteys eteisväliseinäaukkoihin (OR 1.8; 95% CI 1.1–3.0) ja pulmonaalistenoosiin (OR 2.4; 95% CI 1.4–3.9) sekä anenkefalopatiaan (OR 3.2; 95% CI 1.6–6.2), gastroskiisiin (OR 2.5; 95% CI 1.2–4.8) ja omfaloseeleen (OR 3.5; 95% CI 1.3–8.0). Myös fluoksetiinilla todettiin yhteys pulmonaalistenoosiin (OR 2.0; 95% CI 1.4–3.1) ja lisäksi kraniosynostoosiin (OR 1.9; 95% CI 1.1–3.0). Vaikka yhteydet osoittautuisivat kausaalisiksi, tutkijoiden mielestä absoluuttinen riskin lisäys epämuodostumiin on kuitenkin pieni. Esimerkiksi paroksetiinin käyttö raskauden aikana nostaisi pulmonaalistenoosin riskin 0,1 %:sta 0,25 %:iin.

Wangin ym. (2015) meta-analyysissä oli mukana neljä korkealaatuista prospektiivista kohorttitutkimusta – kaksi eurooppalaista, yksi yhdysvaltalainen ja yksi australialainen (N=63 395–949 504). Tässä analyysissä keskityttiin raskauden ensimmäisen trimesterin aikaiseen SSRI-lääkkeiden käyttöön. Yhteyttä synnynnäisiin sydänvikoihin ei todettu. Myöskään yksittäisten SSRI-lääkkeiden (paroksetiini, sertraliini, fluoksetiini ja sitalopraami) ja synnynnäisten sydänvikojen välille ei löytynyt merkitsevää yhteyttä.

Bérardin ym. (2016) meta-analyysissä tarkasteltiin myös raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikaista paroksetiinin käyttöä. Yhteensä 23 tutkimusta (neljä tapaus-verrokkitutkimusta ja 19 kohorttitutkimusta) Australiasta, Kanadasta, Yhdysvalloista, Israelista ja Euroopasta vuosilta 1996–2015 valikoitui mukaan (N=535–949 505). Synnynnäisiä sydänvikoja tutki 18 tutkimusta. Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana käytettynä paroksetiinilla oli yhteys synnynnäisiin sydänvikoihin (OR 1.28; 95% CI 1.11–1.47), kun vertailuryhmä koostui sekä muita masennuslääkkeitä käyttävistä että lääkitystä käyttämättömistä naisista. Rajattaessa analyysi sekoittavat tekijät hyvin huomioon ottaviin tutkimuksiin (13) riskiarvio kasvoi edelleen (OR 1.35; 95% CI 1.23–1.62). Erillisiä sydänvikoja tarkasteltaessa paroksetiinin käyttö näytti lisäävän riskiä eteis-kammioväliseinäaukkoon (OR 1.42; 95% CI 1.07–1.89), eteisväliseinäaukkoon (OR 2.38; 95% CI 1.14–4.97) ja pulmonaalistenoosiin (OR 2.29; 95% CI 1.06–4.93). Paroksetiinin ensimmäisen trimesterin käytöllä todettiin 15 tutkimuksen perusteella yhteys myös yleisimpiin merkittäviin epämuodostumiin (pooled OR [pOR] 1.23; 95% CI 1.10–1.38), kun vertailuryhmä koostui sekä muita masennuslääkkeitä käyttävistä että lääkitystä käyttämättömistä naisista. Kokonaisuutena tutkijat arvioivat ensimmäisen

trimesterin aikaisen paroksetiinin käytön lisäävän merkittävien synnynnäisten sydänvikojen riskiä 28 %:lla ja muita merkittäviä epämuodostumia 23 %:lla.

3.4.2 Alkuperäistutkimukset

Suuri osa tällä vuosikymmenellä tehdyistä alkuperäistutkimuksista sisältyi jo aiemmin esiteltyihin meta-analyyseihin. Kuitenkin monen alkuperäistutkimuksen kohdalla kaikkea tutkimuksen informaatiota ei meta-analyyseissa tuotu esille. Lisäksi löytyi muutama alkuperäistutkimus, joita ei meta-analyyseissä käsitelty.

Kornumin ym. (2010) tanskalaisessa tutkimuksessa (N=216 042) alkuraskaudessa SSRI-lääkkeille altistuneista lapsista 5,1 %:lla todettiin jokin epämuodostuma, kun vastaava osuus lääkkeille altistumattomien ryhmässä oli 3,5 %. SSRI-lääkkeiden käyttö alkuraskaudessa oli yhteydessä epämuodostumiin ylipäättään (aOR 1.3; 95% CI 1.1–1.6) ja erikseen synnynnäisiin sydänvikoihin (aOR 1.7; 95% CI 1.1–2.5). Yksittäisiä SSRI-lääkkeitä tutkittaessa sertraliinilla todettiin yhteys synnynnäisiin sydänvikoihin (aOR 3.0; 95% CI 1.6–6.4). Eriteltynä väliseinäaukkoihin oli sertraliinin (aOR 3.3; 95% CI 1.5–7.5) lisäksi yhteydessä essitalopraami (aOR 4.2; 95% CI 1.0–17.1). Toisen tai kolmannen trimesterin aikaiseen SSRI-lääkkeiden käyttöön tai muiden masennuslääkkeiden käyttöön missä tahansa raskauden vaiheessa ei liittynyt epämuodostumariskiä. Luottamusvälit olivat tutkimuksessa suuria, ja siksi tutkijat epäilivät yksittäisten SSRI-lääkkeiden tulosten mahdollisesti johtuvan sattumasta.

Niin ikään Tanskassa Jimenez-Solem ym. (2012) tutkivat retrospektiivisellä kohorttitutkimuksella SSRI-lääkkeiden yhteyttä kaikkiin merkittäviin synnynnäisiin epämuodostumiin (N=848 786). Ensimmäisen trimesterin SSRI-altistuksella oli yhteys sekä synnynnäisiin sydänvikoihin (aOR 2.01; 95% CI 1.60–2.53) että ruoansulatuskanavan epämuodostumiin (aOR 1.80; 95% CI 1.04–3.12) ja kraniosynostoosiin (aOR 1.94; 95% CI 1.00–3.76) mutta ei muihin merkittäviin epämuodostumiin (virtsatiet, ulkoiset sukupuolielimet, raajat, omfaloseele, enkefalopatia). Raskauden aikana lopetettu SSRI-lääkitys lisäsi yhtä lailla riskiä sydänvikoihin (aOR 1.85; 95% CI 1.07 –3.20) ja kraniosynostoosin suhteen riski oli SSRI-lääkkeet raskauden aikana lopettaneilla vielä suurempi (aOR 3.64; 95% CI 1.17–11.34). Erillisanalyyseissä merkittävien synnynnäisten epämuodostumien riskiä lisäsivät sitalopraami (aOR 1.51; 95% CI 1.21–1.87) ja sertraliini (aOR 1.41; 95% CI 1.03–1.92). Synnynnäisille sydänvioille altistivat sitalopraami (aOR 1.91; 95% CI 1.31–2.77), fluoksetiini (aOR 2.05; 95% CI 1.27–3.31) ja sertraliini (aOR 2.73; 95% CI 1.75–4.26). Koska SSRI-lääkkeiden lopettamisen ja ensimmäisen kolmanneksen aikaisen käytön välillä ei todettu suuria eroja, tutkijat

pohtivat SSRI-lääkkeisiin liittyvän riskin voivan olla seurausta SSRI-lääkkeiden määrämiseen liittyvistä sekoittavista tekijöistä. Tämän puolesta puhui myös se, ettei lääkitysannoksella ollut merkitystä tuloksiin.

Yhdysvaltalaisessa Margulixen ym. (2013) tutkimuksessa käytettiin laajaa brittiläistä väestökohorttia (N=149 464). SSRI-lääkkeiden käyttöä tutkittiin ensimmäisen trimesterin aikana. SSRI-lääkkeille altistuneilla lapsilla ei todettu lisääntyntä riskiä synnynnäisille sydänvioille ensimmäisen tai kuudennen elinvuoden aikana. Erikseen väliseinäaukkojen riskiä tutkittaessa yhteyttä ei myöskään havaittu.

Brittiläisessä kohorttitutkimuksessa Ban ym. (2014) tutkivat 15–45 -vuotiaiden naisten raskauksia ottaen huomioon äitien sosiodemografiset tekijät ja komorbiditeetit. Ensimmäisen trimesterin paroksetiinin käytöllä oli yhteys synnynnäisiin sydänvikoihin sekä verrattaessa äiteihin ilman masennusdiagnoosia (aOR 1.78; 95% CI 1.09–2.88) että ilman lääkitystä hoidettaviin masentuneisiin äiteihin (aOR 1.67; 95% CI 1.00–2.80). Muilla SSRI-lääkkeillä (sitalopraami, essitalopraami, sertraliini ja fluoksetiini) tai SSRI-lääkkeillä ryhmänä ei todettu yhteyttä synnynnäisiin sydänvikoihin. Muiden epämuodostumien suhteen ensimmäisen trimesterin aikainen sitalopraamin käyttö lisäsi riskiä virtsateiden (aOR 2.07; 95% CI 1.10–3.92) ja GI-kanavan epämuodostumille (aOR 2.60; 95% CI 1.07–6.32), sertraliinin käyttö puolestaan hengitysteiden epämuodostumille (aOR 4.04; 95% CI 1.0–16.7).

Pohjoismaisella yhteistyöllä tehdyssä tutkimuksessa (N=2 300 000) Furu ym. (2015) analysoivat alkuraskauden SSRI-lääkkeiden ja venlafaksiinin vaikutuksia. Sekoittavat tekijät huomioitiin tässä tutkimuksessa erityisen hyvin. Alkuraskauden SSRI-lääkealtistus lisäsi hieman synnynnäisten epämuodostumien riskiä (3,7 % vs. 3,1 %, aOR 1.13; 95% CI 1.06–1.20). Sisaruskontrolloiduissa analyyseissä yhteys kuitenkin poistui. Synnynnäisten sydänvikojen suhteen trendi oli samanlainen: SSRI- tai venlafaksiini altistus varhaisessa raskaudessa lisäsi riskiä kaikkiin sydänvikoihin (1,5 % vs. 1,2 %, aOR 1.15; 95% CI 1.05–1.26), eteis- ja kammioväliseinäaukkoihin (aOR 1.17; 95% CI 1.05–1.31) ja pulmonaalistenoosiin (aOR 1.48; 95% CI 1.15–1.89), mutta sisaruskontrolleissa yhteyttä ei enää ollut. Paroksetiini ja fluoksetiini todettiin tässäkin tutkimuksessa SSRI-lääkkeistä teratogeenisimmiksi. Sen sijaan essitalopraami ja sertraliini sekä venlafaksiini eivät osoittaneet teratogeenisyyttä. Tutkijoiden mukaan sisaruskontrolloiduissa analyyseissä saadut tulokset viittaavat siihen, että paroksetiinia ja fluoksetiinia lukuun ottamatta SSRI-lääkkeet ja venlafaksiini eivät olisi aidosti teratogeenisia.

3.4.3 Yhteenvetoa

Jo Käypä hoito -suosituksessa (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016) todettu ennakkoolettamus raskaudenaikaisen paroksetiinialtistuksen yhteydestä jälkeläisen sydänvikojen riskiin (Chisolm & Payne 2015) todettiin neljässä meta-analyysissä (Wurst ym. 2010, Myles ym. 2013, Reefhuis ym. 2015, Bérard ym. 2016) ja yhdessä alkuperäistutkimuksessa (Ban ym. 2014). Erillisanalyysissä paroksetiini yhdistettiin eteisväliseinäaukkoihin, eteis-kammioväliseinäaukkoihin ja pulmonaalistenoosiin (Reefhuis ym. 2015, Bérard ym. 2016).

Muista SSRI-lääkkeistä fluoksetiinilla, sertraliinilla, sitalopraamilla ja essitalopraamilla (Kornum ym. 2010, Jimenez-Solem ym. 2012, Reefhuis ym. 2015) todettiin yhteyksiä sydänvikoihin, mutta sekoittavien tekijöiden merkitystä ja suuria luottamusvälejä pohdittiin sertraliinin, sitalopraamin ja essitalopraamin kohdalla. Toisaalta useissa tutkimuksissa SSRI-lääkkeet ryhmänä eivät olleet yhteydessä synnynnäisiin sydänvikoihin (Margulis ym. 2013, Myles ym. 2013, Ban ym. 2014, Furu ym. 2015, Wang ym. 2015). Myös erikseen fluoksetiini, sertraliini, sitalopraami ja essitalopraami sekä venlafaksiini on todettu useammassa tutkimuksessa (Myles ym. 2013, Ban ym. 2014, Furu ym. 2015, Reefhuis ym. 2015) turvallisiksi sydänvikojen suhteen.

Muiden synnynnäisten epämuodostumien osalta SSRI-lääkkeillä ryhmänä todettiin yhteys yhdessä meta-analyysissä (Myles ym. 2013) ja kolmessa alkuperäistutkimuksessa (Kornum ym. 2010, Jimenez-Solem ym. 2012, Furu ym. 2015). Erikseen yhteys todettiin paroksetiinilla yleisesti (Wurst ym. 2010, Bérard ym. 2016) ja eritellen anenkefalopatiaan, gastroskiisiin ja omfotoseeleen (Reefhuis ym. 2015). Lisäksi fluoksetiinilla todettiin Bayesin analyysissä yhteys kraniosynostoosiin (Reefhuis ym. 2015), sitalopraamilla ja sertraliinilla yleisesti merkittäviin synnynnäisiin epämuodostumiin yhdessä yksittäistutkimuksessa (Jimenez-Solem ym. 2012) sekä sitalopraamilla GI-kanavan ja virtsateiden epämuodostumiin, sertraliinilla hengitysteiden epämuodostumiin toisessa yksittäistutkimuksessa (Ban ym. 2014). Toisaalta sitalopraami ja sertraliini todettiin turvallisiksi epämuodostumien suhteen Mylesin ym. (2013) meta-analyysissä, essitalopraami, sertraliini ja venlafaksiini Furun ym. (2015) alkuperäistutkimuksessa. Suurimmassa osassa kaikkia tutkimuksia masennuslääkealtistuksen tarkastelu ajoittui raskauden ensimmäisen trimesterin ajalle.

Johtopäätöksenä voidaan todeta paroksetiinin ja fluoksetiinin olevan raskaudena aikana vältettävien SSRI-lääkkeiden listalla. Muiden SSRI-lääkkeiden teratogeenisuutta ei ole varmuudella osoitettu. Myös Depression käypä hoito -suositus (2016) tuo esiin paroksetiinin ja fluoksetiinin käyttöön liittyvät sydänvikojen riskit.

3.5 Neurologinen kehitys ja autismitautin häiriöt

Autismitautin häiriöihin (ASD=autism spectrum disorder) on laskettu kuuluvaksi lapsuusiän autismi, Aspergerin oireyhtymä ja epätyypillinen autismi. Pääoireisiin kuuluu sosiaalisen vuorovaikutuksen ja kommunikaation laadullisia poikkeavuuksia sekä stereotyyppioita, joilla tarkoitetaan rajoittuneita, toistavia ja kaavamaisia käyttäytymispiirteitä, kiinnostuksen kohteita ja toimintoja. (Moilanen ym. 2012.) Autismitautin häiriöiden esiintyvyydeksi on Suomessa arvioitu 4,4–8,4/1 000 (Lampi ym. 2011, Mattila ym. 2011). Viimeisin arvio on, että 14 vuoden ikään mennessä 1 %:lla suomalaisista lapsista on diagnosoituna ASD (Gyllenberg ym. 2014) ja tämä on lähellä väestöarvioita Länsimaissa (Elsabbagh ym. 2012). Pojilla autismitautin häiriötä esiintyy 1,8–6,5 kertaa useammin kuin tytöillä (Johnson & Myers 2007, Mattila ym. 2011). Geneettisillä tekijöillä on suurin vaikutus patogeneesiin, mutta myös ympäristötekijöillä on todettu olevan vaikutusta (Miles 2011, Gardener ym. 2011). Viime aikoina lisääntynyt autismitautin häiriöiden diagnosointi (Blumberg ym. 2009, Idring ym. 2012) samaan aikaan SSRI-lääkkeiden raskaudenaikaisen käytön yleistymisen kanssa on saanut tutkijat miettimään raskaudenaikaisen SSRI-lääkealtistuksen ja autismitautin häiriöiden välistä yhteyttä.

Sikiöaikana aivot ovat haavoittuvaiset ja välittäjäaineilla on tärkeä rooli hermoston kehittämisessä (Levitt ym. 1997). Eläinkokeissa on todettu, että sikiökautinen altistuminen masennuslääkkeille saattaa vaikuttaa välittäjäaineysteemien kehittymiseen ja tällä voi olla pitkäaikaisvaikutuksia jälkeläisten kehittymiseen (Homberg ym. 2010, Olivier ym. 2011). Serotonergiseen systeemiin puuttuminen saattaakin johtaa autismissa esiintyviin neurokemiallisiin tai käyttäytymisen löydöksiin (Gur ym. 2013, Muller ym. 2015). Autismi-diagnoosin saaneilla potilailla on useissa tutkimuksissa todettu serotoniinipitoisuuksien kohoamista veressä (esim. Mulder ym. 2004, Gabriele ym. 2014). Viime aikoina tutkimus SSRI-lääkkeiden ja autismitautin häiriöiden yhteyksistä on ollut vilkasta, mutta myös muuhun neurologiseen kehitykseen on alettu kiinnittää yhä enemmän huomiota.

3.5.1 Autismitautin häiriöt

Manin ym. (2015) meta-analyysissä tutkittiin raskaudenaikaisen SSRI-lääkkeiden käytön yhteyksiä lasten autismitautin häiriöihin. Mukana oli neljä tapaus-verrokkitutkimusta vuosilta 2011–2014, kaksi yhdysvaltalaista ja kaksi pohjoismaista (N=966–628 408). Analyysissä todettiin raskaudenaikaisen SSRI-lääkkeiden käytön lisäävän riskiä autismitautin häiriöille (aOR 1.81; 95 % CI 1.47–2.24). Syy-seuraus -suhteet eivät kuitenkaan analyysissä saaneet varmuutta.

Kaplanin ym. (2016) meta-analyysissä (N=966–628 408) oli mukana samat tapaus-verrokkitutkimukset kuin Manin ym. (2015) meta-analyysissä, ja lisäksi tuoreempi yhdysvaltalainen tapaus-verrokkitutkimus. Analyysin perusteella sekä SSRI-lääkkeiden (aOR 1.66; 95% CI 1.23–2.23) että muiden masennuslääkkeiden (aOR 2.05; 95% CI 1.20–3.49) käyttö raskauden aikana oli yhteydessä ASD:n lisääntyneeseen riskiin. Myös erikseen ensimmäisen (aOR 1.90; 95% CI 1.28–2.83) ja toisen (aOR 1.73; 95% CI 1.15–2.61) trimesterin aikainen SSRI-lääkkeiden käyttö lisäsi ASD:n riskiä, mutta kolmannen trimesterin SSRI-lääkityksellä ei tätä yhteyttä todettu. Sen sijaan myös jo ennen raskautta tapahtuneella SSRI-lääkkeiden käytöllä oli yhteys ASD:n kohonneeseen riskiin (aOR 1.84; 95% CI 1.48–2.28).

Kaplan ym. (2016) tarkastelivat kysymystä myös systemaattisen kirjallisuuskatsauksen keinoin. Mukana oli neljä kohorttitutkimusta tältä vuosikymmeneltä.

Hviidin ym. (2013) kohorttitutkimuksessa (N=626 875) SSRI-lääkkeillä ei ollut yhteyttä autismikirjon häiriöihin, jos niitä käytettiin vain raskauden aikana, raskauden aikana ja kaksi vuotta edeltävästi tai vain raskauden ensimmäisen trimesterin aikana. Sen sijaan pelkästään raskautta edeltävästi käytettynä (2 v–6 kk) SSRI-lääkkeillä todettiin yhteys autismikirjon häiriöihin (aRR 1.46; 95% CI 1.17–1.81).

Sørensen ym. (2013) sen sijaan löysivät tutkimuksessaan (N=655 615) merkitsevän yhteyden raskaudenaikaisen SSRI-lääkealtistuksen (aHR 1.6; 95% CI 1.3–2.0) tai minkä tahansa masennuslääkealtistuksen (aHR 1.5; 95% CI 1.2–1.9) ja lapsen ASD-riskin välillä, kun vertailuryhmänä olivat kaikki masennuslääkkeitä käyttämättömät äidit. Kuitenkin, jos vertailuryhmänä olivat vain mielialahäiriödiagnoosin saaneet äidit, riskit eivät enää olleet merkitseviä. Erityisesti yhteys poistui, kun vertailuryhmäksi otettiin SSRI-lääkkeitä käyttäneiden naisten ilman lääkitystä raskaana olleet sisaret. Myöskään Sørensenin ym. (2013) tutkimus ei siis lopulta puoltanut masennuslääkkeiden ja autismikirjon häiriöiden yhteyttä.

El Marrounin (2014) tutkimuksessa (N=5 976) löydettiin merkitsevä yhteys äidin raskaudenaikaisen SSRI-lääkkeiden käytön ja vanhempien kuvaamien lapsen autististen oireiden välillä (aOR 2.58; 95% CI 1.46–4.54). Tulos saatiin myös otettaessa taustalla ollut masennus huomioon (aOR 1.96; 95% CI 1.09–3.52). Toisaalta myös äidin masennus ilman lääkitystä lisäsi riskiä lapsuuden tunneilmaisun häiriöihin (aHR 2.02; 95% CI 1.53–2.66).

Boukhrisin ym. (2016) kanadalaisessa tutkimuksessa (N=145 456) ensimmäisen trimesterin aikainen masennuslääkkeiden käyttö ei vaikuttanut lapsen ASD-riskiin, mutta toisen tai kolmannen trimesterin aikana käytetyt masennuslääkkeet sen sijaan suurensivat riskiä (aHR 1.87; 95% CI 1.15–3.04). SSRI-

lääkkeillä omana ryhmänään tulos oli samanlainen (aHR 2.17; 95% CI 1.20–3.93). Kaikkein merkittävin riski todettiin yhden tai useamman masennuslääkkeen yhdistetyllä käytöllä (aHR 4.39; 95% CI 1.44–13.32). Tulokset säilyivät merkitsevinä, vaikka äidin taustalla olevan masennus huomiotiin.

Kobayashin ym. (2016) meta-analyysi on ilmestynyt samoihin aikoihin Kaplanin ym. (2016) vastaavan kanssa. Analysoitavat tutkimukset olivat vuosilta 2011–2016. Viiden tapaus-verrokkitutkimuksen ja kolmen kohorttitutkimuksen (N=812–626 875) meta-analyysi osoitti, että raskauden aikana SSRI-lääkkeille altistuneilla lapsilla oli suurempi riski ASD-diagnoosiin kuin lääkkeille altistumattomilla lapsilla (OR 1.45; 95% CI 1.15–1.82). Kuitenkin analyysin rajaaminen vain psykiatrisen diagnoosin saaneiden äitien ryhmään poisti tämän yhteyden. Tutkijat painottivat äidin psykiatrisen sairauden merkittävyyttä sekoittavana tekijänä ja peränkuuluttivat tutkimuksia, joissa tämä olisi paremmin otettu huomioon.

Kanadalaisbrittiläisellä yhteistyöllä tehdyssä meta-analyysissä ja systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa Healy ym. (2016) tutkivat raskaudenaikaisen SSRI-lääkealtistuksen vaikutuksia neurologisen kehityksen viiveisiin ja erilaisten kehityksellisen kirjon häiriöihin. Tutkimuksia oli yhteensä 21 (viisi tapaus-verrokkitutkimusta ja 16 kohorttitutkimusta) vuosilta 2003–2015 (N=36–652 000). Kaikki mukana olleet tapaus-verrokkitutkimukset esitellään alla Mezzacappan ym. (2017) meta-analyysin ja systemaattisen kirjallisuuskatsauksen yhteydessä (Croen ym. 2011, Rai ym. 2011, Gidaya ym. 2014, Harrington ym. 2014, Clements ym. 2014). Tapaus-verrokkitutkimusten perusteella SSRI-lääkealtistus lisäsi riskiä autismitkirjon häiriöille (OR 1.95; 95% CI 1.63–2.34). Myös kohorttitutkimusten analyysissä tultiin samaan tulokseen (OR 1.96; 95% CI 1.33–2.90).

Mezzacappa ym. (2017) ovat tehneet tuoreimman meta-analyysin aiheesta. Mukana oli kuusi tapaus-verrokkitutkimusta (N=966–47 706) vuosilta 2011–2016. Analyyseissa otettiin huomioon äidin aiempi mielenterveydenhäiriö. Yhteys masennuslääkealtistuksen ja lapsen autismitkirjohäiriön välillä todettiin jälleen kerran (OR 1.52; 95% CI 1.09–2.12). Masennuslääkkeillä oli vaikutusta ASD:n riskiin, kun niitä oli käytetty ensimmäisen (OR 1.79; 95% CI 1.27–2.52) ja toisen (OR 1.67; 95% CI 1.14–2.45) mutta ei kolmannen trimesterin aikana. Myös raskautta edeltävä masennuslääkkeiden käyttö lisäsi ASD:n riskiä (OR 1.77; 95% CI 1.49–2.09). Tutkijat pohtivat äidin psyykkisen oireilun olevan masennuslääkitystä todennäköisempi autismitkirjon häiriöiden riskitekijä.

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen osiossa (Mezzacappa ym. 2017) oli mukana kymmenen kohortti- tai tapaus-verrokkitutkimusta (N=208–655 615) vuosilta 2011–2016. Kolme näistä on

esitelty jo aiemmin Kaplanin ym. (2016) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa (*Hviid ym. 2013, Sorensen ym. 2013, Boukhris ym. 2016*).

Croenin ym. (2011) tapaus-verrokkitutkimuksessa (N=1 805) äidin SSRI-lääkkeiden käyttö vuotta synnytystä edeltävästi nosti lapsen ASD-diagnoosin riskin kaksinkertaiseksi (aOR 2.2; 95% CI 1.2–4.3). Vielä suuremmaksi riski nousi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikaisella käytöllä (aOR 3.8; 95% CI 1.8–7.8). Tässä tutkimuksessa äidin masennushistorialla tai muilla mielenterveydenhäiriöillä ei todettu yhteyksiä lapsen autismikirjon häiriöihin.

Rai ym. (2013) osoittivat tutkimuksessaan (N=47 706) äidin masennushistorian olevan yhteydessä autismikirjon häiriöiden riskiin (aOR 1.49; 95% CI 1.08–2.08) ja etenkin autismikirjoon ilman älyllistä kehitysvammaa (aOR 1.86; 95% CI 1.25–2.77). Kuitenkin tarkemmissa analyyseissa yhteys rajoittui masennuslääkkeitä raskauden aikana käyttäneiden äitien ryhmään (aOR 3.34; 95% CI 1.50–7.47 ja aOR 4.94; 95% CI 1.85–13.23). Toisaalta masennuslääkealtistuksella todettiin ylipäätään yhteys autismikirjon häiriöihin ja etenkin autismikirjon häiriöön ilman älyllistä kehitysvammaa (aOR 1.90; 95% CI 1.15–3.14 ja aOR 2.54; 95% CI 1.37–4.68). Tulokset säilyivät merkitsevinä useiden sekoittavien tekijöiden huomioimisen jälkeen (äidin psyykkinen sairastavuus, syntymämaa ja pariteetti, äidin tai isän ikä, vanhempien tulotaso, koulutus, työ). Tutkijoiden mukaan tulos saattaa kuitenkin vain reflektoida raskaudenaikaisen vaikean masennuksen yhteyttä autismikirjon häiriöihin. Vaikka kausaalinen yhteys masennuslääkealtistuksen ja ASD:n välillä olisi todellista, selittäisi tämä tutkijoiden mukaan vain 0,6 % autismikirjon häiriöiden esiintyvyydestä.

Gidayan ym. (2014) tapaus-verrokkitutkimuksessa (N=628 408) raskautta edeltävän ja raskauden aikaisen SSRI-lääkkeiden käytön todettiin olevan yhteydessä autismikirjon häiriöihin (aOR 1.8; 95% CI 1.4–2.3). Kuitenkin, kun analyysi tehtiin vain masennustilan diagnoosin saaneiden äitien ryhmässä, yhteys menetti merkitsevyytensä.

Harringtonin ym. (2014) tapaus-verrokkitutkimuksessa (N=966) tutkittiin paitsi ASD:n myös muiden kehitysviivästymien yhteyttä raskaudenaikaiseen SSRI-lääkealtistukseen. Autismikirjon häiriö -diagnoosin saaneilla pojilla raskaudenaikainen SSRI-altistus oli lähes kolme kertaa tavallisempaa kuin verrokeilla (aOR 2.91; 95% CI 1.07–7.93). Vahvin yhteys oli ensimmäisen trimesterin altistukseen (aOR 3.22; 95% CI 1.17–8.84). Myös kehitysviivästymällä ja SSRI-altistuksella todettiin poikien kohdalla yhteys, joka oli kuitenkin merkitsevä vain toisen (aOR 4.41; 95 % CI 1.01–19.17) ja kolmannen trimesterin kohdalla (aOR 4.98; 95% CI 1.20–20.62).

Clements ym. (2015) tutkivat sekä ASD:n että ADHD:n riskiä suhteessa raskausajan masennuslääkealtistukseen (N=13 273). Äidin raskaudenaikainen masennuslääkkeiden käyttö oli

yhteydessä lapsen autismikirjon häiriöihin, mutta jos äidin masennus kontrolloitiin, riski ei ollut enää merkitsevä. Sen sijaan ADHD:n riskiä äidin raskaudenaikainen masennuslääkkeiden käyttö lisäsi myös silloin, kun äidin masennus oli kontrolloitu (OR 1.81; 95% CI 1.22–2.70). Tutkijoiden mukaan riski oli kuitenkin vaatimaton ja tulos mahdollisesti edelleen altis sekoittaville tekijöille.

Castron ym. (2016) replikaatiotutkimuksessa (N=10 148) raskaudenaikaisella masennuslääkityksellä ei potentiaalisten sosiodemografisten ja psykiatrinen sekoittavien tekijöiden kontrolloimisen jälkeen todettu yhteyttä autismikirjon häiriöihin tai ADHD:hen. Karkeammissakaan analyyseissa merkitsevää yhteyttä ei löytynyt. Sen sijaan raskautta edeltävästi käytettynä masennuslääkitys lisäsi riskiä kumpaankin häiriöön (ASD: aOR 1.54; 95% CI 1.02–2.30, ADHD: aOR 1.50; 95% CI 1.00–2.20). Tutkijat tulkitsivat tulosten antavan viitteitä aiempien raporttien vääristä positiivisista tuloksista.

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen perusteella Mezzacappa ym. (2017) totesivat, ettei raskaudenaikaisen masennuslääkityksen käytön ja autismikirjon häiriöiden välille löydy vahvaa yhteyttä. Koska raskautta edeltävä masennuslääkkeiden käyttö oli johdonmukaisemmin yhteydessä autismikirjon häiriöihin, äidin psykiatriset sairaudet olisivat masennuslääkitystä todennäköisemmin yhteydessä ASD-riskiin.

Rai ym. (2017) tutkivat myöhemmin uudelleen äidin masennuslääkkeiden käytön yhteyttä lapsen autismikirjon häiriöihin. Kyseessä oli havainnoiva prospektiivinen kohorttitutkimus (N=254 610). Masennuslääkkeille raskauden aikana altistuneista lapsista 4,1 % sai autismediagnoosin, äidin lääkkeitä hoidetulle psykiatriselle häiriölle altistuneista 2,9 % (aOR 1.45; 95 % CI 1.13–1.85). Sisaruskontrollianalyyseissä tulokset olivat samansuuntaisia mutta laajemmilla luottamusväleillä. Kaikissa analyyseissa raskaudenaikainen masennuslääkkeiden käyttö lisäsi riskiä vain autismiin ilman älyllistä kehitysvammaa. Absoluuttinen riski jää tutkijoiden mukaan kuitenkin pieneksi, vaikka yhteys olisi todellinen. Populaatiotasolla vain 2 % autismikirjon häiriöistä pystyttäisiin estämään, mikäli raskaana olevat naiset eivät käyttäisi masennuslääkkeitä. Äidin psykiatrinen sairastavuus sinälläänkin näyttää lisäävän riskiä lapsen ASD:n kehittymiseen.

3.5.2 Muut neurologisen kehityksen häiriöt

Neurologista kehitystä on tutkittu myös laajemmassa mittakaavassa. Gentilen ja Galballyn (2011) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa referoitiin 12 tutkimusta vuosilta 1996–2007. Näissä käsiteltiin raskaudenaikaisen masennuslääkkeiden käytön pidempiaikaisia haitallisia vaikutuksia lapsen neurologiseen kehitykseen. Kymmenessä tutkimuksessa tarkasteltiin lapsen kognitiivisia ja

motorisia taitoja, viidessä tutkimuksessa lapsen käyttäytymistaitoja. Aineistot eivät olleet kovin suuria (N=21–805) ja niiden metodologia oli vaihtelevaa. Suurimmassa osassa ei löydetty neurologisen kehityksen eroja masennuslääkkeille altistuneiden ja altistumattomien lasten välillä. Vain kahdessa tutkimuksessa raportoitiin masennuslääkealtistuksen yhteys lapsen heikompiin motorisiin taitoihin. Näissä tutkimuksissa oli kuitenkin paljon puutteita. Toisessa tutkimuksessa lääkealtistuksena oli masennuslääkkeiden lisäksi muitakin lääkkeitä ja toisessa lapsen motoristen taitojen mittarit eivät olleet yleisesti hyväksyttävää.

Previtin ym. (2014) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa oli mukana 22 tutkimusta vuosilta 1996–2013. Näistä 19 käsitteli masennuslääkkeitä (N=34–4 798). Katsauksen perusteella masennuslääkkeet näyttävät lyhyellä aikavälillä vaikuttavan vastasyntyneen motoriseen ja autonomiseen systeemiin (Zeskind & Stephens 2004, Ferreira ym. 2007, Rampono ym. 2009, Salisbury ym. 2011, Smith ym. 2013). Tärinä, agitaatio, irritaatio, spasmit sekä hypo- ja hypertonia olivat tyypillisiä oireita. Näitä on kuvattu lopetusoireina tämän katsauksen *vastasyntyneen adaptaatiosyndrooma* -kappaleessa. Pitkällä aikavälillä muutama tutkimus on kuitenkin tuonut esiin myös masennuslääkealtistuksen psykomotorista kehitystä viivästävän vaikutuksen (Casper ym. 2003, Mortensen ym. 2003, Casper ym. 2013, Hanley ym. 2013). Toisissa tutkimuksissa tätä yhteyttä ei kuitenkaan ole löydetty (Oberlander ym. 2004, Jordan ym. 2008). Lapsen älylliseen kehitykseen ei raskaudenaikaisella masennuslääkkeiden käytöllä ole todettu yhteyttä. Vain yksi tutkimus (Nulman ym. 2012) löysi merkitsevästi matalammat IQ-arvot masennuslääkkeille altistuneilla lapsilla. Eroja ei kuitenkaan ollut, mikäli vertailuryhmänä olivat masentuneiden, lääkkeitä hoidettujen äitien lapset.

Aiemmin esitellyssä Healyn ym. (2016) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tutkijat tulivat kirjallisuuden laadullisen tarkastelun perusteella siihen tulokseen, että SSRI-lääkkeillä olisi johdonmukaisesti yhteys lasten heikompaan neurobiologiseen kehitykseen.

Aiheesta löytyi useampia alkuperäistutkimuksia. Pedersenin ym. (2010) tutkimuksessa (N=101 042) selvitettiin raskaudenaikaisen masennuslääkealtistuksen vaikutusta lapsen normaaliin kehitykseen. Tutkimuksessa todettiin toisen tai kolmannen trimesterin aikana masennuslääkkeille altistuneiden lasten oppivan istumaan 15,9 päivää myöhemmin (95% CI 6.8–25.0) ja kävelemään 28,9 päivää myöhemmin (95% CI 15.0–42.7) kuin lääkkeitä altistumattomat lapset. Taidot opittiin kuitenkin normaalivariaation rajoissa. Lisäksi istuminen ilman tukea 6 kuukauden iässä (OR 2.1; 95% CI 1.23–3.60) ja oma-aloitteinen puuhailu 19 kuukauden iässä (OR 2.1; 95% CI 1.09–4.02) onnistuivat harvemmin niiltä lapsilta, jotka olivat altistuneet masennuslääkkeille toisen tai kolmannen trimesterin aikana. Muut kehityksen portaot eivät osoittaneet tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä masennuslääkealtistukseen. Tutkijat päättelivät masennuslääkkeillä olevan joko pysyviä tai

palautuvia vaikutuksia sikiön aivojen kehitykseen, mutta löydösten kliininen merkitys saattaa jäädä vaatimattomaksi.

Figueron (2010) tutkimuksessa (N=38 074) selvitettiin raskaudenaikaisen masennuslääkityksen yhteyttä lapsen ADHD-riskiin 5-vuotiaana. ADHD:n patologia on yhdistetty dopaminergisiin muutoksiin (Figueron 2010) ja siksi tutkimuksessa oltiin erityisesti kiinnostuttu bupropionista, joka farmakologisilta ominaisuuksiltaan estää dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinottoa (Stahl ym. 2004). Demografisten ja perinataalitekijöiden sekä vanhempien psykiatrisen sairastavuuden kontrolloimisen jälkeen raskaudenaikaisella bupropionin (n=114) käytöllä todettiin selvä yhteys lapsen ADHD-diagnoosiin viiden vuoden iässä (OR 3.63; 95% CI 1.20–11.04). Erityisesti toisen trimesterin aikainen bupropionialtistus lisäsi riskiä (OR 14.66; 95% CI 3.27–65.73). Sen sijaan ensimmäisen ja kolmannen trimesterin aikana käytettynä bupropionilla ei näyttänyt olevan vaikutusta. SSRI-lääkkeiden tai muiden masennuslääkkeiden raskaudenaikaisella käytöllä ei ollut lainkaan vaikutusta lapsen ADHD-riskiin, toisin kuin aiemmin esitellyssä Clementsin ym. (2015) tutkimuksessa todettiin. Sen sijaan äidin ADHD-diagnoosi oli vahvasti yhteydessä lapsen ADHD-diagnoosiin (OR 4.15; 95% CI 2.06–8.39). Myös äidin muulla psykiatrisella sairastavuudella oli vaikutusta.

Nulman ym. (2012) vertasivat tutkimuksessaan (N=178) raskaudenaikaisen SSRI-lääkityksen tai venlafaksiinin ja äidin masennuksen vaikutuksia lapsen älykkyyteen ja käyttäytymiseen, kun lapsi oli 3–6 -vuotias. Venlafaksiinin ($p<0.001$) ja SSRI-lääkkeiden ($p<0.05$) raskaudenaikainen käyttö oli yhteydessä heikompaan älykkyyssosamäärään, kun verrattiin ei-masentuneiden äitien lapsiin. Kuitenkin hoitamattomaan masennukseen verrattuna älykkyyssosamäärät olivat samankaltaisia. Lisäksi raskaudenaikainen masennus lääkityksestä riippumatta oli kliinisesti havaittuna yhteydessä lapsen ongelmakäyttäytymiseen. Jokin muu tekijä kuin masennuslääkealtistus näyttää siis ennustavan lapsen älykkyyttä ja käyttäytymistä.

Pedersen ym. (2013) tutkivat (N=948) raskaudenaikaisen masennuslääkealtistuksen ja lapsuuden käyttäytymisongelmien välistä yhteyttä. Käyttäytymisongelmia arvioitiin neljän tai viiden vuoden iässä vanhempien raportoimalla SDQ-kyselyllä (Strengths and Difficulties Questionnaire). Raskaudenaikainen masennuslääkealtistuksella ei ollut yhteyttä lasten epänormaaleihin SDQ-tuloksiin verrattuna lapsiin, joiden äidillä oli raskauden aikana ei-lääkitty masennus tai joiden äidillä ei ollut raskaudenaikaista masennusta. Sen sijaan äidin raskaudenaikainen ei-lääkitty masennus oli yhteydessä epänormaaleihin SDQ-pisteisiin verrattuna masentumattomien äitien lapsiin käytösongelmissa (aOR 2.3; 95% CI 1.2–4.5) ja sosiaalisissa ongelmissa (aOR 3.0; 95% CI 1.2–7.8). Tulokset vaimenivat, kun äidin synnytyksen jälkeinen masennus otettiin huomioon.

Grzeskowiakin ym. (2015) kohorttitutkimuksessa (N=49 178) selvitettiin raskaudenaikaisen masennuslääkealtistuksen vaikutusta lapsen käyttäytymisongelmiin seitsemän vuoden iässä. Raskaudenaikaisella masennuslääkkeiden käytöllä ei todettu yhteyttä lasten yleiseen ongelmakäyttäytymiseen, hyperaktiveettiin, keskittymishäiriöihin tai kaverisuhteiden ongelmiin. Emotionaalisiin ongelmiin (aRR 1.68; 95% CI 1.18–2.38) ja käytösongelmiin (aRR 1.58; 95% CI 1.03–2.42) yhteys todettiin, mutta huomioitaessa äidin raskaudenaikainen mieliala yhteyksien merkitsevyys poistui. Hoitamaton masennus puolestaan lisäsi riskiä kaikkiin mitattuihin käyttäytymisongelmiin.

Handalin ym. (2016) kohorttitutkimuksessa (N=51 404) kiinnostuksen kohteena oli raskaudenaikaisen SSRI-lääkityksen vaikutus lapsen motoriseen kehitykseen. Pitkittynyt raskaudenaikainen SSRI-altistus oli yhteydessä lapsen hienomotoriikan heikompaan tasoon 3-vuotiaana (OR 1.42; 95% CI 1.07–1.87), kun äidin ahdistus- ja masennusoireet ennen raskautta, raskauden aikana ja raskauden jälkeen otettiin huomioon. Äidin masennuksen vakavuus selitti tutkimuksessa tätä yhteyttä vain osittain. Löydöksen kliininen merkitys on tutkijoiden mukaan kuitenkin vähäinen.

Varsin tuoreessa suomalaisessa kohorttitutkimuksessa (N=845 345) Malm ym. (2016) selvittivät raskaudenaikaisen SSRI-lääkealtistuksen vaikutuksia jälkeläisten neurologiseen kehitykseen ja mielenterveyteen. Tutkimuksessa kiinnostuksen kohteena olivat jälkeläisten kumulatiiviset masennus-, ahdistus-, ASD- ja ADHD-diagnoosit neljäntoista vuoden ajalta. Raskauden aikana SSRI-lääkkeille altistuneilla lapsilla ja nuorilla esiintyi 14,9 ikävuoteen mennessä enemmän masennusta (8.2 %) kuin heillä, joiden äiti oli käyttänyt SSRI-lääkkeitä ennen raskautta (2.8 %, aHR 1.84; 95% CI 1.14 – 2.97), joiden äidillä oli lääkitsemätön psykiatrinen häiriö (1.78 (95% CI 1.12 – 2.82) tai joiden äiti oli psyykkisesti terve (1.6 %, aHR 2.61 95% CI 1.59–4.28). Trendi kasvoi erityisesti 12 ikävuodesta eteenpäin. Verrattuna raskauksiin, joissa äiti oli psyykkisesti terve, raskaudenaikainen SSRI-altistus lisäsi myös ahdistushäiriöiden (aHR 1.74; 95% CI 1.16–2.61), ASD:n (aHR 1.40; 95% CI 1.02–1.92) ja ADHD:n (aHR 1.66; 95% CI 1.27–2.16) esiintyvyyttä. Kuitenkin yhteydet poistuivat, kun vertailu kohdistui raskauksiin, joissa äidillä oli lääkitsemätön psykiatrinen häiriö tai raskauksiin, joissa SSRI-lääkkeet oli lopetettu ennen raskautta. Johtopäätöksenä oli, että raskaudenaikainen SSRI-lääkealtistus olisi yhteydessä varhaisnuoruuden suurempaan masennusdiagnoosien määrään. Ahdistushäiriöihin, autismitietämisen häiriöihin tai ADHD-diagnoosiin SSRI-lääkealtistuksella ei ollut vaikutusta, jos äidin psykiatrinen sairaus otettiin huomioon.

3.5.3 Yhteenvetoa

Raskaudenaikaisella masennus- ja erityisesti SSRI-lääkkeiden käytöllä todettiin yhteys lapsen autismikirjon häiriöön suurimmassa osassa läpikäytyjä tutkimuksia. Kuitenkin, mikäli äidin taustalla vaikuttava mielenterveydenhäiriö oli kontrolloitu, enää harvempi tutkimus löysi positiivisen yhteyden (Croen ym. 2011, Rai ym. 2013, El Marroun 2014, Boukhris ym. 2016, Mezzacappa ym. 2017, Rai ym. 2017). Rai ym. (2013) ja Rai ym. (2017) ovat todenneet raskaudenaikaisten masennuslääkkeiden lisäävän erityisesti riskiä lapsen autismille ilman älyllistä kehitysvammaa. Rai ym. (2017) mukaan absoluuttinen riski jää kuitenkin pieneksi. Käytännössä raskaana olevien naisten pidättäytyessä masennuslääkkeiden käytöstä vain 2 % autismikirjon häiriöistä pystyttäisiin väestötasolla estämään. Lapsen ASD:n kehittymisen riskiä lisää myös äidin psykiatrinen sairastavuus sinällään. (Rai ym. 2017.)

Toisissa tutkimuksissa raskaudenaikaisen masennuslääkealtistuksen yhteyttä autismikirjon häiriöihin ei joko ylipäätään tai äidin mielenterveydenhäiriötaustan kontrolloimisen jälkeen todettu (Hviid ym. 2011, Sorensen ym. 2013, Gidaya ym. 2014, Clements ym. 2015, Castro ym. 2016, Kobayashi ym. 2016). Lisäksi Kaplanin ym. (2016) ja Mezzacappan ym. (2017) meta-analyyseissa myös äidin raskautta edeltävä masennuslääkkeiden käyttö lisäsi lapsen ASD-diagnoosin riskiä ja El Marrounin (2014) tutkimuksessa todettiin yhteys äidin masennuksen ja lapsen tunneilmaisun häiriöiden välillä. Nämä tulokset tukevat ajatusta siitä, että taustavaikuttajana olisikin äidin mielenterveydenhäiriö, eikä masennuslääkitys.

Muun neurologisen kehityksen suhteen kaksi systemaattista kirjallisuuskatsausta yhdisti raskaudenaikaisen masennuslääkkeiden käytön joko heikompaan neurobiologiseen kehitykseen (Healy ym. 2016) tai psykomotorisen kehityksen viivästymiseen (Previt ym. 2014). Myös alkuperäistutkimuksissa masennuslääkealtistus liitettiin istumisen ja kävelemisen sekä oma-aloitteisen puuhailun myöhästymiseen (Pedersen ym. 2019) ja SSRI-lääkealtistus 3-vuotiaan lapsen heikompaan hienomotoriikan tasoon (Handal ym. 2016). Oppiminen oli silti normaalirajoissa tai viivästymisellä oli vain vähäistä merkitystä. Yksi meta-analyysi (Gentile & Galbally 2011) ei kuitenkaan havainnut masennuslääkityksen yhteyttä kogntiivisiin, motorisiin tai käyttäytymistaitoihin. Raskaudenaikaisella masennuslääkityksellä ylipäätään (Previti ym. 2014) tai erikseen SSRI-lääkityksellä tai venlafaksiinilla (Nulman ym. 2012) ei myöskään todettu yhteyttä jälkeläisen älylliseen kehitykseen. Nulmanin ym. (2012) tutkimuksen perusteella näyttäisi itse asiassa siltä, että odottavan äidin masennus olisi suurempi riskitekijä lapsen käytös- tai kognitiivisille oireille kuin SSRI-lääke tai venlafaksiini.

ADHD:n suhteen tulokset olivat osin ristiriitaisia. Clementsin ym. (2015) tutkimuksessa todettiin yhteys raskaudenaikaisen masennuslääkityksen ja jälkeläisen ADHD-diagnoosin välillä. Figueroan (2010) tutkimuksessa sen sijaan raskauden 2. trimesterin aikaisella bupropionin käytöllä todettiin yhteys, mutta SSRI-lääkityksellä tai muilla masennuslääkkeillä yhteyttä ei todettu. Myöskään Malmin ym. (2016) tutkimus ei puoltanut SSRI-lääkealtistuksen ja ADHD-diagnoosin välistä yhteyttä, mikäli taustalla oleva äidin masennus otettiin huomioon.

Pedersenin ym. (2013) ja Grzeskowiakin ym. (2015) tutkimuksissa todettiin, ettei raskaudenaikaisella masennuslääkityksellä ollut yhteyttä lapsen hyperaktiiviteettiin, keskittymishäiriöihin, kaverisuhteisiin, emotionaalisiin ongelmiin tai ylipäättään käyttäytymisen ongelmiin, mikäli äidin taustalla vaikuttava masennus otettiin huomioon. Sen sijaan äidin raskaudenaikainen ei-lääkitty masennus lisäsi riskiä käyttäytymisen ja sosiaalisiin ongelmiin (Pedersen ym. 2013) sekä hyperaktiiviteettiin, kaverisuhteiden ongelmiin, emotionaalisiin ongelmiin ja muihin käyttäytymisen ongelmiin (Grzeskowiak ym. 2015). Malm ym. (2016) raportoivat kuitenkin raskaudenaikaisen SSRI-lääkealtistuksen olevan yhteydessä masennukseen 14,9-vuotiaaksi mennessä. Myös Depression käypä hoito -suosituksessa (2016) todetaan SSRI-lääkkeille altistumisen voivan lisätä lapsen riskiä sairastua masennukseen lapsuus- tai nuoruusiässä.

3.6 Mirtatsapiini

Mirtatsapiinin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain vähän tutkimusta. Tältä vuosikymmeneltä löytyi vain yksi systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja kaksi alkuperäistutkimusta.

Smit ym. (2016) suorittivat systemaattisen kirjallisuuskatsauksen sekä raskaudenaikaisesta että synnytyksen jälkeisestä mirtatsapiinin käytöstä. Mukana oli yhteensä 31 tutkimusta (N=1–154) vuosilta 2001–2014. Näistä reilut kolmasosa oli tapaustutkimuksia ja muutenkin otokoot olivat varsin pieniä. Kolme seitsemästä ennenaikaisuuteen keskittyneestä tutkimuksesta raportoi raskaudenaikaisen mirtatsapiinin käytön altistavan ennenaikaisuudelle tai lyhyemmälle raskauden kestolle. Keskenmenoriski tai kohtukuolemaan mirtatsapiinilla ei todettu yhteyttä. Kuuden tutkimuksen perusteella mirtatsapiinilla ei myöskään todettu yhteyttä merkittäviin synnynnäisiin epämuodostumiin, kun verrattiin muihin masennuslääkkeisiin tai ei-teratogeeniseen lääkitykseen. Vastasyntyneen adaptaatiosyndroomaa käsiteltiin 14 tutkimuksessa. Muutamassa tapauselostuksessa oli mainittu hengitysongelmia ja vastasyntyneen persistoivaa pulmonaalihypertensiota. Muita mainittuja komplikaatioita olivat pitkittynyt lievä hypotermia, lievä

hyperbilirubinemia, gastroesofageaalinen refluksi ja ohimenevä yliikihtyvyys. Kuuden tutkimuksen perusteella neurologisessa kehityksessä ei havaittu poikkeavuutta mirtatsapiinialtistukseen liittyen. Smit ym. (2016) toteavat mirtatsapiinin vaikuttavan kohtalaisen turvalliselta lääkkeeltä raskauden aikana, eikä absoluuttisia vasta-aiheita heidän mukaansa ole. Kuitenkin yhteys keskenmenorisktiin saattaa olla olemassa ja toisaalta sekä varsin pieni tutkimusmäärä että altistuneiden lukumäärä eivät riitä poissulkemaan synnynnäisten epämuodostumien riskiä. Kohdassa *masennuslääkealtistus ja keskenmeno* esitellyssä Kjaersgaardin ym. (2013) tutkimuksessa mirtatsapiinilla on myös todettu yhteys masentuneiden naisten suurempaan keskenmenorisktiin. Smit ym. (2016) muistuttavat, että tiedot mirtatsapiinialtistuksen pitkäaikaisvaikutuksista ovat vielä puutteelliset.

Winterfeld ym. (2015) ovat tehneet alkuperäistutkimuksen aiheesta tällä vuosikymmenellä. Raskaudenaikaista mirtatsapiinialtistusta verrattiin raskaudenaikaiseen SSRI-lääkealtistukseen ja tilanteeseen, jossa raskauden aikana ei ollut mitään masennuslääkitystä tai teratogeeniseksi tiedettyä lääkitystä käytössä. Jälkimmäistä ryhmää kutsuttiin yleiseksi verrokkiryhmäksi. Jokaisen ryhmän otoskoko oli 357 (N=1 071). Merkittävien synnynnäisten epämuodostumien määrä ei eronnut mirtatsapiiniryhmässä ja SSRI-ryhmässä toisistaan. Yleiseen verrokkiryhmään verraten mirtatsapiiniryhmässä oli suurempi trendi, muttei tilastollisesti merkitsevää vaikutusta, synnynnäisiin epämuodostumiin. Kromosomaalisten ja synnynnäisten epämuodotumien poisjätto analyyseistä toi yhteyden tilastollisesti merkitseväksi (OR 3.3; 95% CI 1.04–10.3). Kuitenkin, jos ensimmäisen trimesterin altistus analysoitiin erikseen, ero jäi jälleen ei-merkitseväksi. Tässä tutkimuksessa mirtatsapiinin käytöllä ei ollut vaikutusta elossa syntyneiden lasten määrään, keskenmenoihin, ennenaikaiseen syntymään tai syntymäpainoon. Tutkimuksessa otettiin huomioon myös tupakan ja alkoholin käyttö, eivätkä nämä muuttaneet tuloksia. Winterfeld ym. (2015) toteavat, että joissakin tutkimuksissa todetut epämuodostumariskit voivat johtua yhtä hyvin lääkkeestä, äidin psykiatrisesta tilasta, havainnointivirheestä tai muista sekoittavista tekijöistä.

Raskaudenaikainen mirtatsapiininkäyttö on siis systemaattisen kirjallisuuskatsauksen (Smit ym. 2016) perusteella liitetty ennenaikaisuuteen ja raskauden lyhyempään keston, joissakin tapauksissa myös vastasyntyneen hengitysongelmiin ja keuhkoverenpainetautiin. Yksi alkuperäistutkimus on tällä vuosikymmenellä raportoinut myös keskenmenoriskin suurenemisesta (Kjaersgaard ym. 2013). Toinen alkuperäistutkimus (Winterfeld ym. 2015) puolestaan ei todennut riskiä synnynnäisiin epämuodostumiin, ennenaikaisuuteen, alhaiseen syntymäpainoon tai keskenmenorisktiin. Meta-analyysissä (Smit ym. 2016) niin ikään keskenmenoriski ja synnynnäiset epämuodostumat, mutta lisäksi kohtukuolemat ja neurologisen kehityksen poikkeavuudet eivät olleet yhteydessä raskaudenaikaiseen mirtatsapiinin käyttöön. Erityisiä vasta-aiheita mirtatsapiinin käytölle ei tutkimustiedon perusteella näytä olevan, mutta lisätutkimusta kaivataan.

3.7 Bupropioni

Bupropionin farmakologiset ominaisuudet poikkeavat muista masennuslääkkeistä. Se estää dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinottoa. (Stahl ym. 2004.) Toisaalta ADHD:n patologia on yhdistetty dopaminergisiin muutoksiin (Figuroa 2010).

Aiemmin kohdassa *muut neurologisen kehityksen häiriöt* esitellyssä Figuroan (2010) tutkimuksessa raskaudenaikaisella bupropionin käytöllä todettiin perinataalitekijöiden ja vanhempien psykiatrisen sairastavuuden kontrolloimisen jälkeen selvä yhteys lapsen ADHD-diagnoosiin viiden vuoden iässä (OR 3.63; 95% CI 1.20–11.04). Erityisesti toisen trimesterin aikainen bupropionialtistus lisäsi riskiä (OR 14.66; 95% CI 3.27–65.73). Sen sijaan ensimmäisen ja kolmannen trimesterin aikana käytettynä bupropionilla ei näyttänyt olevan vaikutusta.

Alwanin ym. (2010) retrospektiivinen tapaus-verrokkitutkimus (N=12 722) kertoi bupropionin (n=90) ja sydänvikojen yhteydestä. Bupropionin käyttöä tutkittiin raskauden ensimmäisen kolmanneksen ajalta. Bupropionille altistuminen näytti lisäävän sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan epämuodostumia (aOR 2.6, 95% CI 1.2–5.7). Muihin synnynnäisiin sydänvikoihin bupropionilla ei ollut yhteyttä.

Lisätutkimusta bupropionin käytöstä raskauden aikana tarvitaan. Verrattuna laajemmin tutkittuihin SSRI-lääkkeisiin ja venlafaksiiniin ei bupropionia voi suositella ensisijaiseksi vaihtoehdoksi odottavalle äidille.

4 SYNNYTYKSEN JÄLKEISEN MASENNUKSEN LÄÄKEHOITO

Synnytyksen jälkeisen masennuksen lääkehoidosta löytyi yllättävän vähän tutkimustietoa. Suuri osa tutkimuksista oli keskittynyt masennuslääkkeiden tehokkuuteen. Toisaalta monissa raporteissa käytiin läpi vain masennuslääkkeiden kulkeutumista äidinmaitoon ja imeytymistä lapseen. Äidin masennuslääkkeiden vaikutuksia imetettävään lapseen käsiteltiin vain harvassa tutkimuksessa ja pienillä otoskoilla. Laadukkaiden tutkimusten puute johtanee osaltaan siihen, etteivät masennuslääkkeitä käyttävät äidit uskalla imettää lastaan yhtä lailla kuin normaalisti tekisivät. McDonagh ym. (2014) ovatkin todenneet, että äidin masennuslääkkeiden käyttö johtaa yleensä lyhempiaikaiseen ja muutenkin vähäisempään imetykseen. Kuitenkin esimerkiksi Davanzo ym. (2011) huomauttavat, että yleensä rintaruokinnan positiiviset vaikutukset sekä lapselle että äidille kumoavat mahdolliset haittavaikutukset kummallakin.

Vauvaan mahdollisesti kohdistuvien haittojen lisäksi ollaan oltu huolissaan myös SSRI-lääkkeiden vaikutuksesta laktaation fysiologisiin vaiheisiin. Esimerkiksi maidonerityksen myöhästyminen on ollut huolenaiheena. Laktaation häiriintymättömyyden suhteen turvallisimmiksi masennuslääkkeiksi on nimetty sertraliini, paroksetiini ja nortriptyliini. (Marshall ym. 2010.) Trisyklisiä masennuslääkkeitä ei kuitenkaan yleisesti ottaen suositella niiden antikolinergisten haittojen vuoksi.

4.1 Masennuslääkkeet äidille tehokkaita, lapseen kohdistuvista mahdollisista haitoista näyttö riittämätöntä

De Crescenzon ym. (2014) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa käytiin läpi randomoituja klinisiä tutkimuksia, joissa synnytyksen jälkeistä masennusta hoidettiin joko SSRI-lääkityksellä, placebo-lääkkeellä tai muilla hoidoilla. Mukana oli kuusi RCT-koeasetelmaa vuosilta 1997–2012 (N=595). Verrattuna kognitiiviseen käyttäytymisterapiaan, psykososiaalisiin hoitomuotoihin, psykodynaamiseen terapiaan, toisen polven trisyklisiin masennuslääkkeisiin tai lumelääkkeeseen, SSRI-lääkkeet toivat kaikissa tutkimuksissa joko tilastollisesti merkitsevästi tai kliinisesti merkittävästi paremman hoitovasteen ja todennäköisemmän remission. Fluoksetiini tuotti lumelääkkeen ja kognitiivisen käyttäytymisterapian yhdistelmään verrattuna kliinisesti paremman vasteen 1–4 viikon ja 6–12 viikon kohdalla (Appleby ym. 1997). Sertraliinilla oli kliinisesti parempi vaste ja todennäköisempi remissio verrattuna lumelääkkeen ja lyhytterapian yhdistelmään yleisesti ottaen ja 6–12 viikon kohdalla tarkasteltuna (Bloch ym. 2012). Sertraliinin ja nortriptyliinin välillä ei

havaittu eroja (Wisner ym. 2006). Toisaalta paroksetiini yksin tuotti saman vasteen kuin paroksetiinin ja kognitiivisen käyttäytymisterapian yhdistelmä (Misri ym. 2004). Lumelääkkeeseen verrattuna paroksetiinilla todettiin kliininen paremmuus vasteessa 1–4 ja 6–12 viikon kohdalla ja tilastollisesti merkitsevä ($p=0.004$) paremmuus remissiossa (Yonkers ym. 2008). Masennuslääkkeillä ryhmänä oli kuunteluterapiaa parempi vaste ylipäätään ($p<0.001$) ja 1–4 viikon kohdalla ($p<0.001$) (Sharp ym. 2010). Akuutin vaiheen jälkeen, 16–24 viikon kohdalla tarkasteltuna, SSRI-lääkkeet eivät kuitenkaan olleet selvästi ylivertaisia muihin hoitomuotoihin nähden. SSRI-lääkkeet olivat tutkimuksissa hyvin siedettyjä. (De Crescenzo ym. 2014.)

Masennuslääkkeiden puoliintumisajat ovat pitkiä tai keskipitkiä, ja siksi niiden ajatellaan keraantuvan äidin imettämään vauvaan (Davano ym. 2011). Äidinmaidosta todettavia masennuslääkkeitä ei kuitenkaan aina löydetä lapsen seerumista (Weissman ym. 2004). Plasman proteiineihin vahvasti (>80 %) sitoutuneina masennuslääkkeet eivät helposti pääsekään poistumaan äidin plasmasta. Poikkeuksina ovat essitalopraami (56 %) ja erityisesti venlafaksiini (27 %), joiden sitoutuvuudet plasman proteiineihin ovat paljon vähäisempiä. Vauvan kannalta paras masennuslääke olisi teoreettisesti ajateltuna sellainen, jolla olisi lyhyt puoliintumisaika, joka kiinnittyisi vahvasti plasman proteiineihin ja imeytyisi huonosti. Farmakokineettisin menetelmin on kuitenkin hankala arvioida masennuslääkkeiden riskejä imetettävälle vauvalle. (Davano ym. 2011.)

Chad ym. (2013) puhuvat artikkelissaan lapsen relatiivisesta annoksesta. Tämä on prosenttiosuus, jossa lapsen omaan painoon suhteutettu masennuslääkemäärä jaetaan äidin omaan painoon suhteutetulla masennuslääkemäärällä päivää kohden (mg/kg/d). Rintaruokinnassa lapsen relatiivisen lääkeannoksen turvallisuusrajana on yleisesti pidetty kymmentä prosenttia. Chad ym. (2013) viittaavat Berlen ja Spigsetin (2011), Ramponon ym. (2011) ja Ilettin ym. (2010) tutkimuksiin, joissa on saatu seuraavanlaiset lapsen relatiiviset masennuslääkeannokset: sitalopraami 3–10, essitalopraami 3–6, fluoksetiini <12, fluvoksamiini <2, paroksetiini 0.5–3, sertraliini 0.5–3, duloksetiini <1, desvanlafaksiini 5.5–8.1, venlafaksiini 6–9, mirtatsapiini 0.5–3 ja bupropioni 2. Näillä perusteilla paroksetiini ja sertraliini olisivat turvallisimpia vaihtoehtoja, fluoksetiini, venlafaksiini ja sitalopraami puolestaan vähiten turvallisia. Vauvaan kohdistuvia haittoja arvioitaessa on kuitenkin otettava huomioon se, että paroksetiini on SSRI-ryhmän selkeästi antikolinergisin lääke, eikä sitä siksi voi pitää suositeltavimpana vaihtoehtona. Chadin ym. (2013) mukaan joitakin masennuslääkkeiden rintamaitovaikutuksia on raportoitu. Nämä ovat kuitenkin epäspesifejä oireita, kuten ärtyvyyttä, vähentynyttä syömistä ja uniongelmia, eivätkä välttämättä lainkaan masennuslääkkeiden aiheuttamia. (Chad ym. 2013.)

Pinheiron ym. (2015) meta-analyysissä tarkasteltiin sertraliinin riski–hyöty -suhdetta. Mukana oli kuusi tutkimusta (N=167) vuosilta 1997–2004. Imetyksen aikana sertraliinia käyttäneiden äitien lasten veren sertraliinipitoisuudet olivat 87,4 %:lla mittaamattomissa. Äidin ja lapsen sertraliinikonsentraatioilla ei todettu merkitsevää yhteyttä toisiinsa. Sertraliinia onkin raportoitujen alhaisten altistumismäärien vuoksi pidetty imettävien naisten ensilinjan lääkkeenä.

Orsolini ja Bellantuono (2015) ovat tehneet viimeisimmän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen aiheesta. Yhteensä 104 tutkimusta analysoitiin, 14 sitalopraamista (N=112), kahdeksan essitalopraamista (N=37), 21 fluoksetiinista (N=280), 11 fluvoksamiinista (N=18), 17 paroksetiinista (N=228) ja 22 sertraliinista (N=279) sekä 11 SNRI-lääkkeistä ryhmänä (N=41). Tutkimukset olivat vuosilta 1990–2013. Myös Orsolini ja Bellantuono (2015) toteavat, että kirjallisuus koostuu kähinnä tapausraporteista tai pienen otoskoon tutkimuksista. Alustavia johtopäätöksiä lääkkeistä voidaan kuitenkin tehdä. Eniten lapsen altistumista koskevaa tutkimustietoa on paroksetiinista, sertraliinista ja fluoksetiinista. Paroksetiinista (uneliaisuus, huono painonnousu, hypotonia, ärtyvyys) ja sertraliinista (yöllinen benigni myoklonus) on raportoitu yksittäisiä lieviä lyhyen ajan sivuvaikutuksia, mutta ei epäsuotuisia pitkäaikaisvaikutuksia. Fluoksetiinista on puolestaan raportoitu keskivertoja tai vakavampia lyhyen aikavälin sivuvaikutuksia (koliikki, ärtyneisyys ja levottomuus, vetiset ulosteet, kontrolloimaton itku, oksentelu ja vähentynyt nukkuminen, mahdolliset kohtaukset, syanoottisuus, unisuus, kuume ja reagoimattomuus) ja lisäksi pitkällä aikavälillä pituuskäyrien heikkenemistä. Keskinäisiä sivuvaikutuksia on raportoitu sekä lyhyellä että pitkällä aikavälillä sitalopraamille (koliikki, huonompi syöminen, ärtyvyys, epäsäännöllistä hengitystä, unihäiriöitä ja hypo- ja hypertoniaa) ja essitalopraamille (nekrotisoiva enterokoliikki). Fluvoksamiinista, duloksetiinista ja venlafaksiinista ei Orsolinin ja Bellantuonon (2015) mukaan ole tarpeeksi tutkimustietoa johtopäätösten tekemiseen. Myös tämän tutkimuksen perusteella suositellaan imettävän äidin ensisijaisiksi masennuslääkevaihtoehtoiksi paroksetiinia ja sertraliinia. Paroksetiinin antikolinergisyyttä ei ole kuitenkaan otettu huomioon.

Smitin ym. (2016) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa kolmessa tutkimuksessa (N=10) kuvattiin lapsen altistuvan imettävän äidin mirtatsapiinin käytölle hyvin vähäisissä määrin sekä suhteellisesti että absoluuttisesti mitattuna. Suhteelliset arvot olivat joko mittaamattomissa tai enintään 2,86 %. Mitään haitallisia vaikutuksia lapselle ei todettu, lukuun ottamatta yhden tapaus tutkimuksen raportoimaa sisaruksiin verraten pitkittynyttä unta ja reilumpaa painonnousua. Smit ym. (2016) toteavat kuitenkin, että mirtatsapiinin turvallisuutta rintaruokinnan aikana ei voida tutkimusten puutteellisuuden vuoksi määrittää.

Tutkimustiedon puuttuessa on herännyt huolta mahdollisista lapsen pitkän aikavälin neurologiseen kehitykseen vaikuttavista masennuslääkehaitoista. Toistaiseksi on kuitenkin yleensä suositeltu tuoreita äitejä tarvittaessa jatkamaan raskaudenaikaisen masennuslääkkeen käyttöä (esim. Chad ym. 2013). Synnytyksen jälkeinen aika on haavoittuvaa, ja siksi masennuslääkkeen lopettamista tai siirtymistä toiseen masennuslääkkeeseen ei ole nähty järkevänä. Pinheiro ym. (2015) ovat lisäksi kehoittaneet painottamaan äidin masennuksen uusiutumisen ehkäisemistä lapsen mahdollisen altistumisen sijaan.

4.2 Yhteenvetoa

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus (De Crescenzo ym. 2014) kertoo SSRI-lääkkeiden olevan muihin hoitomuotoihin verraten parhaita hoitovasteeltaan ja tuottavan todennäköisimmin remission synnytyksen jälkeisen masennuksen hoidossa. Akuutin vaiheen jälkeen SSRI-lääkkeet eivät tosin enää ole ylivertaisia. Vauvan kannalta paras masennuslääke olisi sellainen, joka kulkeutuisi mahdollisimman heikosti äidinmaidon kautta lapseen ja jolla olisi lyhyt puoliintumisaika (Davanzo ym. 2011). Chad ym. (2013) ovatkin tuoneet esiin relatiivisen annoksen käsitteen, joka kuvaa imettävästä äidistä lapseen kulkeutuvan lääkkeen suhteellista määrää. Relatiivisella annoksella mitattuna tutkituista SSRI- ja SNRI-lääkkeistä turvallisimpia vaihtoehtoja olisivat paroksetiini ja sertraliini, vähiten turvallisista puolestaan fluoksetiini, venlafaksiini ja sitalopraami (Ilett ym. 2010, Berle ja Spigset 2011, Rampono ym. 2011). Orsolini ja Bellantuono (2015) päätyvät systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessaan niin ikään suosittelemaan paroksetiinia ja sertraliinia synnytyksen jälkeisen masennuksen ensisijaisina lääkkeinä. Pinheiro ym. (2015) ovat todenneet sertraliinin olevan verestä mittaamattomissa 87,5 %:lla sertraliinia käyttävien äitien lapsista. Myös laktaation häiriintymättömyyden kannalta sertraliini ja paroksetiini olisivat käyttökelpoisimmat SSRI-lääkkeet (Marshall ym. 2010). Edellä mainittujen tutkimusten perusteilla tehdyissä johtopäätöksissä ei kuitenkaan oltu otettu huomioon paroksetiinin antikolinergisyyttä. Tämän ominaisuuden vuoksi paroksetiinia ei voi yleisesti suositella imettävälle äidille vaan ensisijaiseksi vaihtoehdoksi jää sertraliini.

Yleisesti ottaen jo käytössä olevia masennuslääkkeitä suositellaan synnytyksen jälkeen jatkamaan (Chad ym. 2013). Äidin masennuksen ehkäiseminen nähdään vähintään yhtä tärkeänä kuin mahdolliset lapseen kohdistuvat lievät haittavaikutukset (Pinheiro ym. 2015).

5 POHDINTA

Tässä katsauksessa rajattiin kirjallisuushaku tämän vuosikymmenen tutkimuksiin. Katsaus on toteutettu lähes systemaattisella tasolla ja kirjallisuudessa oli lopulta mukana lähinnä alkuperäistutkimuksia, meta-analyysejä ja systemaattisia kirjallisuuskatsauksia. Paljon laadukkaita tutkimuksia on saattanut aikarajoituksen vuoksi jäädä käsittelemättäkin, mutta toisaalta tämän vuosikymmenen meta-analyysit kattavat viime vuosikymmenen alkuperäistutkimuksia melko hyvin.

Raskaudenaikaisesta masennuslääkkeiden käytöstä on paljon tutkimustietoa, mutta yllättävän monissa tutkimuksissa oleellisia sekoittavia tekijöitä on jätetty huomiotta. Äidin terveyskäyttäytyminen, oheissairastavuus ja sosioekonomiset tekijät voivat toimia välittävinä tai sekoittavina tekijöinä raskaudenaikaisen masennuslääkkeiden käytön ja kehittyvän lapsen terveyden välillä. Masentuneilla äideillä on todettu muuta väestöä enemmän sosiaalista eristäytymistä, osallistumattomuutta äitiysneuvolaan, tupakointia, alkoholin ja muiden pähteiden käyttöä, huonompia ruokailutottumuksia, lihavuutta, kroonisia tauteja kuten diabetesta, hypertensiota, astmaa ja epilepsiaa sekä muiden psyykenlääkkeiden käyttöä (Bonari ym. 2004, Jenkins ym. 2007, Malm ym. 2011, Ban ym. 2014). Näistä suuri osa voi potentiaalisesti toimia riskitekijänä esimerkiksi synnyinäisten sydänvikojen kehittymiselle ja vaikuttaa muutenkin negatiivisesti sikiön hyvinvointiin (Bonari ym. 2004, Jenkins ym. 2007, Ban ym. 2014). Toisaalta tarkkaa masennuslääkkeiden käyttöä, niiden määrää ja todellista ajoittumista raskauden eri kolmanneksille on hankala kontrolloida. Masennuslääkkeitä käyttävillä naisilla masennuksen aste voi olla vaikeampi kuin muilla ja he saattavat olla muutenkin lääkehakuisempia.

Erityisen hankalaksi kirjallisuuden tulkinnan tekee se, ettei äidin taustalla olevaa masennusta oltu kaikissa tutkimuksissa ylipäättään otettu huomioon. Äidin raskaudenaikaisen masennuksen on kuitenkin itsessäänkin todettu lisäävän ennenaikaisen syntymän ja synnytyskomplikaatioiden todennäköisyyttä ja lapsen tunne-elämän oireita (Grigoriadis 2013, Korhonen & Luoma 2017). Jo vastasyntyneillä lapsilla on nähty masennukseen viittaavia fysiologisia piirteitä ja käyttäytymistä (Luoma & Tamminen 2002) ja äidin raskausenaikaisen masennus- ja ahdistusoireilun on todettu ennustavan nuoren ja aikuisen ahdistuneisuutta ja masennusta (Pearson ym. 2013, Luoma 2016). Lisäksi lapsen hermoston kehittyminen voi häiriintyä niin, että muun muassa tarkkaavaisuus- ja oppimisvaikeuksien riski kasvaa (Latimer ym. 2012). Äidin raskaudenaikainen masennus on myös liitetty viivästyneeseen imetyksen aloittamiseen (Grigoriadis ym. 2013).

Trisyklisiä masennuslääkkeitä ei Käypä hoito -suosituksessa (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016) suositella raskauden aikana käytettäväksi niiden antikolinergisten haittojen vuoksi. Yhteydet sikiön epämuodostumiin ovat tutkimuksissa olleet ristiriitaisia (Riihimäki & Vuorilehto 2014), mutta niiden on todettu voivan aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita (Heikkinen & Luutonen 2009). Trisyklisen masennuslääkkeisen raskaudenaikaisesta käytöstä tehty tutkimus on kuitenkin ollut yllättävän vähäistä (Heikkinen & Luutonen 2009). Tässäkään kirjallisuuskatsauksessa ei saatu aiheesta lisäinformaatiota, sillä trisykliset masennuslääkkeet olivat tutkimuksissa kautta linjan mukana vain yleisessä masennuslääke -ryhmässä, eivät erikseen omana ryhmänään.

SSRI-lääkkeistä ja venlafaksiinista on eniten tutkimustietoa. Depression käypä hoito -suosituksessa mainitaan SSRI-lääkkeisiin liittyen vastasyntyneen hengitysvaikeudet, lääkeoireet (lisääntynyt tonus ja ärtyneisyys), vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riskin kaksinkertaistuminen ja mahdollinen masennusriskin kasvu lapsuus- tai nuoruusiässä. Erikseen paroksetiin ja fluoksetiinin käytöstä tuodaan esiin lievästi kohonnut sydänvikojen riski. Autismin ja tarkkaavaisuushäiriön suhteen tutkimustiedon on todettu olevan ristiriitaista, eikä SSRI-lääkkeiden vaikutuksista lasten pitkäaikaiskehitykseen ole voitu tehdä varmoja johtopäätöksiä. (Depressio: Käypä hoito -suositus, 2016.) Tutkimuksissa on varsin usein käsitelty SSRI-lääkkeitä ryhmänä, vaikka hedelmällisempää olisi tarkastella niitä erikseen. SSRI-lääkkeet muistuttavat farmakologisilta ominaisuuksiltaan paljon toisiaan mutta ovat kemialliselta rakenteeltaan hyvin erilaisia (Reefhuis ym. 2015).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa sekä kaikki masennuslääkkeitä isompana ryhmänä käsitelleet että pelkästään SSRI-lääkeryhmään keskittyneet tutkimukset totesivat yhteyden raskaudenaikaisen masennuslääkityksen käytön ja vastasyntyneen adaptaatiosyndrooman välillä. Tulos on huomioitu myös Depression käypä hoito -suosituksessa (2016).

SSRI-lääkealtistuksella todettiin myös kiistaton yhteys vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riskin suurenemiseen, kuten Käypä hoito -suosituskin kertoo (Depressio: Käypä hoito-suositus, 2016). Tutkimuksia aiheesta ei tällä vuosikymmenellä ollut kovin monta, lieneekö syynä selkeä näyttö jo aiemmilta vuosilta. Vaikka SSRI-lääkealtistus kaksikertaistaa PPHN:n riskin, jää absoluuttinen riski kuitenkin melko pieneksi, noin kolmeen promilleen. Yleensä ohjeeksi on annettu, ettei masennuslääkitystä kannata tämän riskin vuoksi lopettaa. Masennuslääkkeille raskauden aikana altistuneita vastasyntyneitä on kuitenkin alkuun seurattava astetta tarkemmin.

Raskaudenaikaisen masennuslääkityksen tai erikseen SSRI-lääkityksen käytön yhteys ennen aikaiseen syntymään sai tässä kirjallisuuskatsauksessa todisteita sekä puolesta että vastaan. Vain yksi kuudesta läpikäydyistä tutkimuksesta ei löytänyt lainkaan yhteyttä. Toisaalta vain puolet tutkimuksista totesi yhteyden silloin, kun äidin taustalla vaikuttava masennus oli huomioitu.

Raskaudenaikaisen masennuslääkityksen yhteys keskenmenoihin sai vielä vähemmän vakuuttavaa tukea. Tulokset olivat ristiriitaisia eikä puoltaneissa tutkimuksissa oltu huomioitu äidin masennuksen vaikutusta. Näyttääkin siltä, että keskenmenoissa saattaisi pikemminkin keskeisenä vaikuttajana olla äidin masennus itsessään, ei sen lääkitseminen. Myöskään Käypä hoito -suosituksessa (Depressio: Käypä hoito-suositus, 2016) ei ole mainittu ennen aikaista syntymää tai keskenmenoa SSRI-lääkitykseen liittyvinä riskeinä.

Paroksetiinin raskaudenaikaisen käytön yhteys synnynnäisten sydänvikojen riskin kasvuun sai vankkaa tukea tässäkin kirjallisuuskatsauksessa. Fluoksetiinin suhteen näyttö ei ollut läheskään yhtä selkeää, vaikka sekin on Käypä hoito -suosituksessa (Depressio: Käypä hoito-suositus, 2016) mainittu. Muut SSRI-lääkkeet näyttävät edelleen turvallisilta synnynnäisten sydänvikojen suhteen. Muita synnynnäisiä epämuodostumia sen sijaan on liitetty useissa tutkimuksissa sekä yleisesti SSRI-lääkkeiden että erikseen paroksetiinin käyttöön. Myös fluoksetiinista, sitalopraamista ja sertraliinista on yksittäisten tutkimusten perusteella näyttöä, mutta toisaalta sitalopraami ja sertraliini eivät toisissa, laajemmissa tutkimuksissa, ole olleet yhteydessä synnynnäisiin epämuodostumiin. Suurin osa tutkimuksista tarkasteli SSRI-lääkkeiden käyttöä nimen omaan raskauden ensimmäisen trimesterin aikana. Havaitut riskit ovat absoluuttisesti pieniä. Esimerkiksi paroksetiinin käytön on arvioitu nostavan pulmonaalistenoosin riskin 0,1 %:sta 0,25 %:iin (Reefhuis ym. 2015).

Depression käypä hoito -suosituksessa (2016) todetaan raskaudenaikaisen SSRI-lääkityksen käytön yhteyksistä lapsen autismiin ja tarkkaavaisuudenhäiriöihin olevan ristiriitaista tietoa. Tämän vuosikymmenen tutkimuksista suurin osa löysi yhteyden masennus- ja erityisesti SSRI-lääkealtistuksen ja lapsen autismitietojen välillä. Toisaalta äidin mielenterveydenhäiriötaustan kontrolloineista tutkimuksista enää harvempi löysi yhteyden, jota yhtä suuri määrä muita tutkimuksia ei löytänyt. Taustavaikuttajana voi hyvinkin olla äidin mielenterveydenhäiriö. Vaikka yhteys olisi todellinen, masennuslääkkeistä pidättäytyminen ehkäisisi yhden arvion mukaan (Rai ym. 2017) vain 2 % tapauksia. SSRI-lääkealtistuksen vaikutuksesta ADHD:n kehittymiseen tutkimustieto on vähäisempää, mutta myös ristiriitaista. Äidin masennuksen kontrolloimisen jälkeen vaaka kallistuu kuitenkin siihen, ettei selkeää yhteyttä ole todettavissa. Sen sijaan bupropionilla yhteys on Figueroan (2010) tutkimuksessa todettu. Muun neurologisen kehityksen suhteen tutkimuksissa on masennuslääkkeistä vaihtelevaa tietoa. Kokonaisuutena näyttää kuitenkin siltä, että odottavan äidin masennus olisi suurempi riski lapsen käyttäytymisen, sosiaalisten, emotionaalisten ja kognitiivisten ongelmien synnylle kuin masennuslääkitys. Raskaudenaikaisella SSRI-lääkealtistuksella on kuitenkin todettu Käypä hoito -suosituksessakin mainittu itsenäinen yhteys lapsen ja nuoren masennusoireisiin. Varmoja johtopäätöksiä SSRI-lääkkeiden pitkäaikaisvaikutuksista lapsen ja

nuoren kehitykseen ei Käypä hoito -suositukseenkaan (Depressio: Käypä hoito-suositus, 2016) mukaan voida tehdä.

Depression käypä hoito -suositus (2016) ei ota kantaa mirtatsapiinin tai bupropionin käyttöön raskauden aikana. Näistä lääkkeistä ei tässäkään kirjallisuuskatsauksessa löydetty tarpeeksi tutkimustietoa johtopäätösten vetämiseen. Mirtatsapiinin suhteen absoluuttisia vasta-aiheita ei näytä olevan, mutta bupropionia ei toistaiseksi voi lainkaan suositella odottaville äideille. Yhdessä tutkimuksessa (Figuerola 2010) on todettu bupropionin yhteys lapsen ADHD-riskiin. Lisätutkimusta aiheesta tarvitaan.

Synnytyksen jälkeisen masennuksen lääkehoidosta löytyi yllättävän vähän tutkimustietoa. Käypä hoito -suosituksessa (Depressio: Käypä hoito-suositus, 2016) on todettu, ettei SSRI-lääkkeiden käyttö fluoksetiinia lukuun ottamatta ole yleensä este imetykselle. Trisyklisistä masennuslääkkeistä doksepiinin on mainittu kumuloituvan äidinmaitoon (Heikkinen & Luutonen 2009), muutoin synnytyksen jälkeisen masennuksen hoidosta ei ole juurikaan tutkimustietoa tämän lääkeryhmän osalta.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa SSRI-lääkkeiden kahden kärjen synnytyksen jälkeisen masennuksen hoidossa muodostivat selkeästi sertraliini ja paroksetiini. Nämä oli luokiteltu sekä sikiön hyvinvoinnin että laktaation häiriintymättömyyden kannalta turvallisimmiksi SSRI-lääkkeiksi. Yhdessäkään tutkimuksessa ei kuitenkaan oltu huomioitu paroksetiinin antikolinergisyyttä, joka väistämättä heikentää sen turvallisuusprofiilia. Täten sertraliinia voidaan pitää parhaana vaihtoehtona synnytyksen jälkeisen masennuksen hoidossa. Tämän katsauksen tutkimusten perusteella fluoksetiini, venlafaksiini ja sitalopraami olisivat tutkituista SSRI- ja SNRI-lääkkeistä vähiten suositeltavia vaihtoehtoja. Yleisesti ottaen kuitenkin jo käytössä olevia, hyväksi todettuja, masennuslääkkeitä on suositeltu synnytyksen jälkeen jatkamaan. Äidin masennuksen ehkäisy nähdään yleensä niin tärkeänä, että lapsen mahdollisesti kohdistuvat lievät haittavaikutukset eivät ole esteenä masennuslääkkeen käyttämiselle.

Synnytyksen jälkeisellä masennuksella voikin äidin kärsimyksen lisäksi olla monenlaisia haittavaikutuksia lapsen kokonaisvaltaiseen kehitykseen. Turvattoman kiintymyssuhteen kautta se voi vaikeuttaa lapsen tunteiden ja käyttäytymisen säätelykyvyn kehitystä (Luoma & Tamminen 2002) ja viivästyttää motorista, emotionaalista ja henkistä kasvua sekä johtaa heikkoon itsetuntoon (Patel ym. 2012). Myös lapsen riski sairastua masennukseen myöhemmin elämässä kasvaa (Kendler & Gardner 2014).

Viime vuosina masennuksen lääkehoidossa on ollut pinnalla vortiooksetiini. Vortiooksetiinilla on sekä serotoniinin takaisinottoa estävä vaikutus että suoria serotoniinireseptorivaikutuksia. Tutkimuksissa lääke on ollut yleisesti hyvin siedetty ja sitä on markkinoitu masennukseen liittyvien kognitiivisten oireiden vähentäjänä. (Viikki & Leinonen 2017.) Koska tutkimustieto raskaudenaikaisesta ja synnytyksen jälkeisestä käytöstä puuttuu, ei vortiooksetiinia voi vielä suositella raskaana oleville tai imettäville naisille.

Muista masennuksen hoitomuodoista sähköhoito on todettu vaikean masennuksen hoidossa tehokkaaksi menetelmäksi ja sitä pidetään turvallisena myös raskauden kaikkien kolmannesten aikana (Bulbul ym. 2013, Heikkinen & Luutonen 2009). Myös kirkasvalohoidolla on kohtalaisen uuden tutkimuksen (Lam ym. 2016) perusteella todettu olevan jopa masennuslääkettä tehokkaampi vaikutus masennukseen. Lumelääkkeeseen verrattuna fluoksetiinilla ei ollut merkitsevästi parempaa vaikutusta, mutta kirkasvalo hoito yksinään ($p=0.006$) ja erityisesti kirkasvalohoidon ja fluoksetiinin yhdistelmä ($p<0.001$) olivat merkitsevän tehokkaita masennuksen hoidossa. Taimisen (2016) mukaan kirkasvalohoitoa voisi jo nyt käyttää valoisuudesta riippumattoman masennuksen kokeellisena tukihoitona. Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen tämä olisi sikiön ja lapsen kannalta turvallinen vaihtoehto. Clatworthy (2012) on jo todennut kirkasvalohoidon tehokkuuden ainakin raskaudenaikaisen masennuksen ehkäisyssä. Raskaana olevia naisia tulisi kannustaa myös liikkumaan. Liikunnalla on Käypä hoito -suosituksessa (Liikunta: Käypä hoito -suositus, 2016) todettu positiivisia vaikutuksia masennuksen ehkäisyssä ja masennusoireiden lievittämisessä ja tästä on saatu viitteitä myös erikseen raskauden aikana (Clatworthy 2012). Kansainvälisesti masennuksen hoidon trendinä on ollut neuromodulaatio (Soininen 2016) ja tämä tulee näkymään jatkossa myös raskaudenaikaisen ja synnytyksen jälkeisen masennuksen hoidossa. Toistaiseksi ensilinjassa ovat kuitenkin tutut masennuslääkkeet.

Äidin masentuneisuuden hoito on tärkeää vanhemmuuden joka vaiheessa ja on muistettava, että äidin hyvinvointi edistää lapsen hyvinvointia koko kehityskaaren ajan (Luoma & Tamminen 2002, Luoma 2016). Äidin raskaudenaikaisen masennuksen hoito on oleellista raskauden myönteisen kulun ja lapsenkin mielenterveyden tukemisen kannalta (Korhonen & Luoma 2017). Mikäli psykoterapeuttiset tai muut hoitomuodot eivät ole auttaneet lievässä tai keskivaikeassa masennuksessa tai jos äidillä on vaikea masennus, on lääkityksen aloittamista raskauden ja imetyksenkin aikana harkittava. Myös usein toistuva masennus tai aiemmat raskauten tai synnytyksen jälkeiseen aikaan liittyvät masennusjaksot ja erityisesti itsetuhoisuus puoltavat lääkityksen aloittamista. Mikäli odottavalla äidillä tai erityisesti raskautta suunnittelevalla naisella on jo käytössään jokin masennuslääkitys, tarvittaessa sen voi vaihtaa mahdollisimman turvalliseen SSRI-ryhmän lääkkeeseen. (Riihimäki & Vuorilehto 2014.) Lääkeannoksen pienentämistä loppuraskaudesta alle tehokkaan hoitoannoksen ei

nykyään suositella, sillä todettujen haittojen annosriippuvuudesta ei ole näyttöä eikä harvinaisen keuhkoverenpainetaudin riski annosta pienentämällä vähene (Chaudron ym. 2013, Riihimäki & Vuorilehto 2014). Vastasyntyneen adaptaatiosyndrooman oireita ajatellen masennuslääkkeen asteittaista lopetusta tai annoksen pienentämistä ennen synnytystä voisi kuitenkin tapauskohtaisesti harkita. Käypä hoito -suosituksessa (Depressio: Käypä hoito-suositus, 2016) muistutetaan, että raskaudenaikaisen masennuslääkehoidon tarve täytyy arvioida aina yksilöllisesti ja yhteistyössä potilaan kanssa. Hoitopäätös ja sen perustelut on syytä kirjata potilasasiakirjoihin.

6 JOHTOPÄÄTÖKSET

Raskaudenaikaisen ja synnytyksenjälkeisen masennuksen riskit sekä äidille itselleen että kehittyvälle sikiölle, lapselle ja nuorelle tunnetaan hyvin. Mikäli äidin tila sitä vaatii, on lääkehoito mahdollinen myös raskauden ja imetyksen aikana.

SSRI-lääkeryhmästä on raskauden aikana käytettynä eniten tutkimustietoa ja niitä tulee suosia. Heti synnytyksen jälkeen on kuitenkin tiedostettava vastasyntyneen adaptaatiosyndrooman ja erityisesti harvinaisen vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin riskit. Erikseen fluoksetiinin ja erityisesti paroksetiinin käyttöä ei edelleenkään suositella suurentuneen synnynnäisten sydänvikojen riskin vuoksi. Raskaudenaikaisella SSRI-lääkkeiden käytöllä voi potentiaalisesti olla vaikutuksia myös lapsen ja nuoren pitkäaikaiskehitykseen. Varmojen johtopäätösten puuttuessa näyttää kuitenkin siltä, että masennuksella itsellään saattaa tässä suhteessa olla suuremmat riskit. Mirtatsapiinia ja bupropionia ei raskauden aikana voi suositella käytettäväksi puuttellisen tutkimustiedon vuoksi, ei myöskään trisyklisiä masennuslääkkeitä, joilla on antikolinergisiä haittavaikutuksia.

Imetyksen aikana voi niin ikään käyttää SSRI-lääkkeitä, mutta fluoksetiinia ei suositella pitkän puoliintumisajan vuoksi. Turvallisin SSRI-lääke imetyksen aikana olisi tämän katsauksen perusteella sertraliini.

Käytännössä, jos äidillä todetaan lääkehoitoa vaativa masennus raskauden aikana, käyttökelpoisin lääke olisi sertraliini, joka on sekä raskauden että imetyksen aikana turvallisin vaihtoehto. Mikäli äidillä on raskaaksi tullessaan jo jokin SSRI-ryhmän masennuslääke käytössä, ei sitä liene syytä lähteä vaihtamaan. Poikkeuksen tehnee paroksetiini. Kuitenkin, jos ensimmäisen trimesterin organogeneesin aika on jo ohi, ei lääkevaihto silloinkaan ole enää aiheellinen. Synnytyksen jälkeen jo käytössä olevia masennuslääkkeitä kannattaa jatkaa, mikäli ne on äidille hyviksi todettu. Yleensä äidin masennuksen ehkäisy synnytyksen jälkeen on nähty niin tärkeäksi, että lievien lapseen kohdistuvien haittojen riski on hyväksytty. Äidin hyvinvointi on kuitenkin yksi tärkeimmistä asioista lapsen hyvinvoinnin kannalta.

LÄHTEET

- Alwan S, Reefhuis J, Botto LD ym. Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010;203:52.e1–6.
- Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H, Poulsen HE, Jimenez-Solem E. Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Early Pregnancy and the Risk of Miscarriage. *Obstetrics & Gynecology* 2014;124:655–661.
- Appleby L, Warner R, Whitton A, Faragher B. A controlled study of fluoxetine and cognitivebehavioral counselling in the treatment of postnatal depression. *British Medical Journal* 1997;314:932–936.
- Ban L, Gibson JE, West J ym. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG* 2014;121:1471–1481.
- Beach SR, Schulz R, Williamson GM ym. Risk Factors for Potentially Harmful Informal Caregiver Behavior. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:255–61.
- Benoit D, Parker KCH, Zeanah CH. Mothers' Representations of Their Infants Assessed Prenatally: Stability and Association with Infants' Attachment Classifications. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1997;38:307–13.
- Bérard A, Iessa N, Chaabane S ym. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2016;81:589–604.
- Berle JO, Spigset O. Antidepressant use during breastfeeding. *Curr Womens Health Rev* 2011;7(1):28–34.
- Bloch M, Meiboom H, Lorberblatt M ym. The effect of sertraline add-on to brief dynamic psychotherapy for the treatment of postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2012;73:235–241.
- Blumberg, SJ, Schieve LA, Boyle CA ym. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US. *Pediatrics* 2009;124:1395–1403.
- Bonari L, Pinto N, Ahn E ym. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004;49:726–81.
- Boucher N, Bairam A, Beaulac-Baillargeon L. A new look at the neonate's clinical presentation after in utero exposure to antidepressants in late pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:334–9.
- Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatrics* 2016;170:117–124.
- Brezina PR, Kutteh WH. Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41:1–18.
- Bulbul F, Copoglu US, Alpak G ym. Electroconvulsive therapy in pregnant patients. *General Hospital Psychiatry* 2013;35:636–9.
- Byrne J ym. Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristics. *Teratology* 1985;32:297–315.
- Casper RC, Fleisher BE ym. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *JAMA Pediatrics* 2003;142:402–408.

- Casper RC, Gilles AA, Fleisher BE ym. Length of prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: effects on neonatal adaptation and psychomotor development. *Psychopharmacology* 2011;217:211–219.
- Castro VM, Kong SW, Clements CC ym. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. *Translational Psychiatry* 2016;6:e708.
- Chad L, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Update on antidepressant use during breastfeeding. *Can Fam Physician*. 2013;59:633–4.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *New England Journal of Medicine* 1996;335:1010–5.
- Chaudron LH. Complex challenges in treating depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2013;170:12–20.
- Chen BA, Creinin MD. Contemporary management of early pregnancy failure. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:67–88.
- Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ* 2015;351:h5918.
- Clatworthy J. The effectiveness of antenatal interventions to prevent postnatal depression in high-risk women. *J Affect Disord* 2012;137:25–34.
- Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR ym. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Molecular Psychiatry* 2015;20:727–734.
- Condon JT, Corkindale C. The correlates of antenatal attachment in pregnant women. *British Journal of Medical Psychology* 1997;70:359–72.
- Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1129–32.
- Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant Use During Pregnancy and Childhood Autism Spectrum Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1104–1112.
- Cummings EM, Davies PT. Maternal Depression and Child Development. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1994;35:73–112.
- Davanzo R, Copertino M, De Cunto A, Minen F, Amaddeo A. Antidepressant Drugs and Breastfeeding: A Review of the Literature. *Breastfeeding Medicine* 2011;6:89–98.
- Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H ym. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1086–94.
- De Crescenzo F, Perelli F, Armando M, Vicari S. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): A systematic review of randomized clinical trials. *Journal of Affective Disorders* 2014;152–154:39–44.
- Depressio (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (viitattu 15.05.2017). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.
- Djulus J, Koren G, Einarson TR ym. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1280–4.
- Einarson A, Fatoye B, Sarkar M ym. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1728–30.

- Eke AC, Saccone G, Berghellac V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123:1900–1907.
- El Marroun H, White TJ, van der Knaap NJ ym. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based study of young children. *Br. J. Psychiatry* 2014;205:95–102.
- Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ ym. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res.* 2012;5:160–79.
- Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007;120:e1390–1401.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm B. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:503–8.
- Ferreira E, Carceller AM, Agogue C ym. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics* 2007;119:52–59.
- Figuerola R. Use of Antidepressants During Pregnancy and Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Offspring. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:641–648.
- Furu K, Kieler H, Haglund B ym. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015;350:h1798.
- Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014;24:919–929.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:344–355.
- Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S ym. Perinatal Depression: Prevalence, Screening Accuracy, and Screening Outcomes: Summary. *Evid Rep Technol Assess* 2005;19:1–8.
- Gentile S, Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 2010;128:1–9.
- Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I ym. In Utero Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk for Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* 2014;44:2558–2567.
- Goyal N, Fiks A, Lorch S. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study. *Pediatrics* 2011;128:e830–838.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L ym. The Effect of Prenatal Antidepressant Exposure on Neonatal Adaptation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2013;74:e309–e320.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L ym. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74(4):e321–41.
- Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L ym. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;348:f6932.
- Grote NK, Bridge JA, Gavin AR ym. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1012–1022.

- Grzeskowiak LE, Morrison JL, Henriksen TB ym. Prenatal antidepressant exposure and child behavioural outcomes at 7 years of age: a study within the Danish National Birth Cohort. *BJOG* 2015; 123: 1919–1928.
- Gur TL, Kim DR, Epperson CN. Central nervous system effects of prenatal selective serotonin reuptake inhibitors: sensing the signal through the noise. *Psychopharmacology* 2013;227:567–582.
- Gyllenberg D, Gissler M, Malm H ym. Specialized service use for psychiatric and neurodevelopmental disorders by age 14 in Finland. *Psychiatr Serv*. 2014;65:367–373.
- Hale TW, Kendall-Tackett K, Cong Z, Votta R, McCurdy F. Discontinuation Syndrome in Newborns Whose Mothers Took Antidepressants While Pregnant or Breastfeeding. *Breastfeeding Medicine* 2010;5:283–288.
- Handal M, Skurtveit S, Furu K ym. Motor development in children prenatally exposed to selective serotonin reuptake inhibitors: a large population-based pregnancy cohort study. *BJOG* 2016;123:1908–1917.
- Hanley GE, Brain U, Oberlander TF. Infant developmental outcomes following prenatal exposure to antidepressants, and maternal depressed mood and positive affect. *Early Hum Dev* 2013;89:519–524.
- Harrington RA, Lee L-C, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I. Prenatal SSRI Use and Offspring With Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *Pediatrics* 2014;133:e1241.
- Healy D, Le Noury J, Mangin D. Links between serotonin reuptake inhibition during pregnancy and neurodevelopmental delay/spectrum disorders: A systematic review of epidemiological and physiological evidence. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 2016;28:125–141.
- Heikkinen T, Luutonen S. Äidin masennuksen hoito raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen. *Suomen Lääkärilehti* 2009;15–16:1459–1465.
- Hemels ME, Einarson A, Koren G, Lanctot KL, Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2005;39:803–9.
- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–900.
- Homberg JR, Schubert D, Gaspar P. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:60–65.
- Huang H, Coleman S, Bridge Jym. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *General Hospital Psychiatry* 2014;36: 13–18.
- Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J, Urato AC. Preterm Birth and Antidepressant Medication Use during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2014;9:Issue 3.
- Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors during Pregnancy and Risk of Autism. *The New England Journal of Medicine* 2013;369:2406-15.
- Idring S, Rai D, Dal H ym. Autism spectrum disorders in the Stockholm Youth Cohort: design, prevalence and validity. *Plo Sone* 2012;7:e41280.
- Ilett KF, Watt F, Hackett LP, Kohan R, Teoh S. Assessment of infant dose through milk in a lactating woman taking amisulpride and desvenlafaxine for treatment-resistant depression. *Ther Drug Monit* 2010;32(6):704–7.
- Isbister GK, Dawson A, Whyte IM ym. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F147–F148.
- Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, ym. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on

Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007;115:2995–3014.

Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M ym. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e001148.

Johnson C, Myers S. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120:1183–215.

Jong GW, Einarson T, Koren G, Einarson A. Antidepressant use in pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): A systematic review. *Reproductive Toxicology* 2012;34:293–297.

Jordan AE, Jackson GL, Deardorff D ym. Serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy and the neonatal behavioral syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;2:745–751.

Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:312–6.

Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar A, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology* 2016;66:31–43.

Kendler KS, Gardner CO. Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry* 2014;171:426–35.

Kieler H, Artama M, Engeland A ym. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012;344:d8012.

Kjaersgaard MIS, Parner ET, Vestergaard M ym. Prenatal Antidepressant Exposure and Risk of Spontaneous Abortion – A Population-Based Study. *Plos One* 2013;8:e72095.

Kobayashi T, Matsuyama T, Takeuchi M, Ito S. Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology* 2016;65:170–178.

Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:579–600.

Koren G, Matsui D, Einarson A ym. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *CMAJ* 2005;172:1457–1459.

Koren G, Nordeng H. SSRIs and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *BMJ* 2012a;344:d7642.

Koren G, Nordeng H. Antidepressant use during pregnancy: the benefit-risk ratio. *Am J Obstet Gynecol* 2012b;207:157–63.

Korhonen M, Luoma I. Äidin masennuksen vaikutus lapsen kehitykseen. *Lääkärilehti* 2017;15–16:1005–1009.

Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, Mortensen PB, Nørgaard M. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clinical Epidemiology* 2010;2:29–36.

Kulin NA, Pastuszak A, Sage S ym. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279:609–10.

Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to 66. selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:720–6.

- Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD ym. Efficacy of bright light treatment, fluoxetine, and the combination in patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2016;73:56–63.
- Lampi KM, Banerjee PM, Gissler M ym. Finnish prenatal study of autism and autism spectrum disorders (FIPS-A): overview and design. *J Autism Dev Disord* 2011;41:1090–6.
- Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-trimester pregnancy exposure to venlafaxine or duloxetine and risk of major congenital malformations: A systematic review. *BCPT* 2016;118:32 –6.
- Latimer K, Wilson P, Kemp J ym. Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors. *Child Care Health Dev* 2012;38:611–28.
- Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N ym. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol* 2005;25:595–604.
- Lennestål R, Kallen B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:607–13.
- Leone A, Ersfeld P, Adams M ym. Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants. *Acta Paediatr* 2012;101:e6–10.
- Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N ym. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:173–176.
- Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:173–6.
- Levitt P, Harvey JA, Friedman E, Simansky K, Murphy EH. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci* 1997;20:269–274.
- Liikunta. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (viitattu 21.01.2018). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- Loughhead AM, Stowe ZN, Newport DJ ym. Placental passage of tricyclic antidepressants. *Biol Psychiatry* 2006;59:287–290.
- Luoma I, Tamminen T, Kaukonen P ym. Longitudinal Study of Maternal Depressive Symptoms and Child Well-Being. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2001;40:1367–1374.
- Luoma I, Tamminen T. Äidin masennus ja lapsen psyykkinen kehitys. *Suomen Lääkärilehti* 2002;41:4093–4096.
- Luoma I. Raskausajan psyykkinen hyvinvointi: lapsen mielenterveyden varhaiset juuret? *Duodecim* 2016;132:975–81.
- Malm H. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and infant outcome. *Therapeutic Drug Monitoring* 2012;34:607–14.
- Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk for Major Congenital Anomalies. *Obstetrics & Gynecology* 2011;118:111–120.
- Malm H, Brown AS, Gissler M ym. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:359–66.

- Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1289–96.
- Man KKC, Tong HHY, Wong LYL ym. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2015;49:82–89.
- Margulis AV, Abou-Ali A, Strazzeri MM ym. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and cardiac malformations: a propensity-score matched cohort in CPRD. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013;22:942–951.
- Markkula N, Suvisaari J. Masennushäiriöiden esiintyvyys, riskitekijät ja ennuste. *Duodecim* 2017;133:275–82.
- Marshall AM, Nommsen-Rivers LA, Hernandez LL, et al. Serotonin transport and metabolism in the mammary gland modulates secretory activation and involution. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:837–846.
- Maschi S, Clavenna A, Campi R ym. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. *BJOG* 2008;115:283–9.
- Mattila ML, Kielinen M, Linna SL ym. Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and compared with DSM-V Draft criteria: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 2011;50:583–92.
- McDonagh MS, Matthews A, Phillipi C ym. Depression Drug Treatment Outcomes in Pregnancy and the Postpartum Period. A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2014;124:526–534.
- Mezzacappa A, Lasica P-A, Gianfagna F ym. Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2017;171:555–563.
- Miles JH. Autism spectrum disorders: a genetic review. *Genet. Med.* 2011;40:278–294.
- Misri S, Abizadeh J, Albert G, Carter D, Ryan D. Restoration of functionality in postpartum depressed mothers: an open-label study with escitalopram. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;32:729–732.
- Moilanen I, Mattila M-L, Loukusa S, Kielinen M. Autismikirjon häiriöt lapsilla ja nuorilla. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2012;128:1453–62.
- Mortensen JT, Olsen J ym. Psychomotor development in children exposed in utero to benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, and anti-epileptics. *Eur. J. Epidemiol.* 2003;18:769–771.
- Mulder EJ, Anderson GM, Kema IP ym. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2004;43:491–499.
- Muller CL, Anacker AM, Veenstra-vanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: from biomarker to animal models. *Neuroscience* 2015:S0306-4522(15)00999-9.
- Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2013;47:1002–1012.
- Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010;182:1031–1037.

- Nulman I, Koren G, Rovet J ym. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry* 2012;169:1165–1174.
- Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE ym. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004;65:230–237.
- Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:898–906.
- Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Effects of timing and duration of gestational exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants: population-based study. *British Journal of Psychiatry* 2008;192:338–43.
- Olivier JD, Blom T, Arentsen T, Homberg JR. The age-dependent effects of selective serotonin reuptake inhibitors in humans and rodents: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1400–1408.
- Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2015;30:4–20.
- Pajulo M, Savonlahti E, Sourander A, Helenius H, Piha J. Antenatal depression, substance dependency and social support. *Journal of Affective Disorders* 2001;65:9–17.
- Pastuszek A, Schick-Boschetto B, Zuber C ym. Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269:2246–8.
- Patel M, Bailey RK, Jabeen S, Ali S, Barker NC, Osiezagha K. Postpartum depression: a review. *J Health Care Poor Underserved* 2012;23:534–42.
- Pearson RM, Evans J, Kounali D ym. Maternal Depression During Pregnancy and the Postnatal Period. Risks and Possible Mechanisms for Offspring Depression at Age 18 Years. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1312–1319.
- Pedersen LH, Henriksen TB, Bech BH ym. Prenatal antidepressant exposure and behavioral problems in early childhood—a cohort study. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:126–35.
- Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J. Fetal Exposure to Antidepressants and Normal Milestone Development at 6 and 19 Months of Age. *Pediatrics* 2010;125:e600–e608.
- Perheentupa A. Synnytyksen jälkeinen masennus – onko vika hormoneissa? *Suomen Lääkärilehti* 2003;4:387–391.
- Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D, Ciolino JD, Wisner KL. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health* 2015;18:139–146.
- Previti G, Pawlby S, Chowdhury S, Aguglia E, Pariante CM. Neurodevelopmental outcome for offspring of women treated for antenatal depression: a systematic review. *Arch Womens Ment Health* 2014;17:471–483.
- Rai D, Lee BK, Dalman C ym. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ* 2013;346:f2059.
- Rai D, Lee BK, Dalman C ym. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. *BMJ* 2017;358:j2811.
- Rajecki M, Hurskainen R. Alkuraskauden keskenmenon hoitovaihtoehdot. *Suomen Lääkärilehti* 2016;71:803–807.
- Rampono J, Simmer K, Ilett KF ym. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:95–100.

- Rampono J, Teoh S, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Estimation of desvenlafaxine transfer into milk and infant exposure during its use in lactating women with postnatal depression. *Arch Womens Ment Health* 2011;14(1):49–53.
- Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following 17. exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol* 2006;22:571–5.
- Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, Louik C, Honein MA. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ* 2015;350:h3190.
- Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychological Medicine* 2010;40:1723–1733.
- Riihimäki K, Vuorilehto M. Raskaudenaikaisen masennuksen tunnistaminen ja hoito. *Suomen Lääkärilehti* 2014;16–17:1233–1237.
- Roca A, Garcia-Esteve L, Imaz ML ym. Obstetrical and neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: the relevance of dose. *Journal of Affective Disorders* 2011;135:208–15.
- Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L ym. Selected Pregnancy and Delivery Outcomes After Exposure to Antidepressant Medication. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013;70:436–443.
- Salisbury AL, Wisner KL, Pearlstein T ym. Newborn neurobehavioral patterns are differentially related to prenatal maternal major depressive disorder and serotonin reuptake inhibitor treatment. *Depress Anxiety* 2011;28:1008–1019.
- Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M ym. Effect of late-preterm and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2008;121:e223–232.
- Sharp DJ, Chew-Graham CA, Tylee A ym. A pragmatic randomized controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial. *Health Technology Assessment* 2010;43:14.
- Siddiqui A, Hägglöf B. Does maternal prenatal attachment predict postnatal mother–infant interaction? *Early Human Development* 2000;59:13–25.
- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159:2055–61.
- Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:2004–9.
- Slaterry MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *The Lancet* 2002;360:1489–1497.
- Smit M, Dolman KM, Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation – A systematic review. *European Neuropsychopharmacology* 2016;26:126–135.
- Smith MV, Sung A, Shah B ym. Neurobehavioral assessment of infants born at term and in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *Early Hum Dev* 2013;89:81–86.
- Soininen M. Masennuksen hoidon seuraavat trendit. *Suomen Lääkärilehti* 2016;36:2165–2167.
- Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J ym. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clinical Epidemiology* 2013;5:449–459.
- Stahl SM, Pradko JF, Haight BR ym. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6:159–166.

- Stiskal JA, Kulin N, Koren G ym. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F134–F135.
- Suri R, Altshuler L, Helleman G ym. Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth. *Am J Psychiatry* 2007;164:1206–13.
- Taiminen T. Kirkasvalohoito tehoaa myös muuhun kuin kaamosmasennukseen. *Suomen Lääkärilehti* 2016;7:476.
- Teti DM, Gelfand DM, Messinger DS, Isabella R. Maternal depression and the quality of early attachment: An examination of infants, preschoolers, and their mothers. *Developmental Psychology* 1995;31:364–76.
- Udechuku A, Nguyen T, Hill R, Szego K. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2010;44:978–996.
- van der Aa EM, Peereboom-Stegeman JH, Noordhoek J, Gribnau FW, Russel FG. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. *Pharmac World Sci* 1998;PWS20:139–148.
- Videman M, Tokariev A, Saikkonen H ym. Newborn Brain Function Is Affected by Fetal Exposure to Maternal Serotonin Reuptake Inhibitors. *Cerebral Cortex* 2016:bhw153.
- Viikki M, Leinonen E. Uusi masennuslääke vortiooksetiini. *Suomen Lääkärilehti* 2016;5:338–341.
- Wang S, Yang L, Wang L ym. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and the Risk of Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association* 2015;4:e001681.
- Webster J, Linnane J, Roberts J ym. Identify, Educate and Alert (IDEA) trial: an intervention to reduce postnatal depression. *BJOG* 2003;110:842–6.
- Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ ym. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004;161:1066–1078.
- Wen SW, Yang Q, Garner P ym. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:961–6.
- Wilson KL, Zelig CM, Harvey JP ym. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *American Journal of Perinatology* 2011;28:19–24.
- Winterfeld U, Klinger G, Panchaud A ym. Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine. A multicenter, prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:250–259.
- Wisner KL, Hanusa BH, Perel JM ym. Postpartum depression. A randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006;26:353–360.
- Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH ym. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *American Journal of Psychiatry* 2009;166:557–66.
- World Health Organization. Media Centre. Fact Sheets. Depression. WHO 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>.
- World Health Organization. WHO global health days. World Health Day 2017. Handouts on depression. WHO 2017. <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/handouts-depression/postnatal/en/>.
- Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First Trimester Paroxetine Use and the Prevalence of Congenital, Specifically Cardiac, Defects: A Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* 2010;88:159–170.

Yonkers KA, Lin H, Howell HB, Heath AC, Cohen LS. Pharmacological treatment of postpartum women with new onset major depressive disorder: a randomized controlled trial with paroxetine. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69:659–665.

Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004;113:368–375.

Zinaman MJ. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996;65:503–9.